

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Georges SCHAEFFER

1^{re} Thèse : L'Action dynamique spécifique des Protides (Théories anciennes, théorie nouvelle).

2^e Thèse : Le Métabolisme du Nerf.

Soutenu(e) le 28 MAI 1938, devant la Commission d'examen

Président : M. L. LAPICQUE.

Examineurs : { M. H. LAUGIER.
M. R. WURMSER.

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne

1938

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Georges SCHAEFFER

1^{re} Thèse : L'Action dynamique spécifique des Protides (Théories anciennes, théorie nouvelle).

2^e Thèse : Le Métabolisme du Nerf.

Soutenues le

1938, devant la Commission d'examen

Président : M. L. LAPICQUE.

Examineurs : { M. H. LAUGIER.
M. R. WURMSER.

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen G. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe

<i>Professeurs honoraire</i>	H. LEBESGUE.	BLAISE.	G. BERTRAND.
	A. FERNBACH.	DANGEARD.	ABRAHAM.
	Emile PICARD.	LESPIEAU.	Ch. FABRY.
	Léon BRILLOUIN.	MARCHIS.	Léon BERTRAND.
	GUILLET.	VESSIOT.	WINTREBERT.
	PÉCHARD.	PORTIER.	DUBOSCQ.
	FREUNDLER.	MOLLIARD	BOHN.
	AUGER.	LAPICQUE.	

PROFESSEURS

M. CAULLERY . . . T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	H. BÉGHIN . . . T	Mécanique physique et expérimentale.
G. URBAIN . . . T	Chimie générale.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
Emile BOREL . . . T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	PAUTHENIER . . .	Physique (P. C. B.).
Jean PERRIN . . . T	Chimie physique.	De BROGLIE . . . T	Théories physiques.
E. CARTAN . . . T	Géométrie supérieure.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
A. COTTON . . . T	Recherches Physiques.	P. JOB	Chimie générale.
J. DRACH T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LABROUSTE . . .	Physique du Globe.
Charles PÉREZ . . T	Zoologie.	PRENANT T	Anatomie et histologie comparées.
E. RABAUD . . . T	Biologie expérimentale.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
M. GUICHARD . . .	Chimie minérale.	COMBES T	Physiologie végétale.
Paul MONTEL . . . T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	GARNIER T	Mathématiques générales.
L. BLARINGHEM . T	Botanique.	PÉRÈS	Mécanique théorique des fluides.
G. JULIA T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
C. MAUGUIN . . . T	Minéralogie.	LAUGIER T	Physiologie générale.
A. MICHEL-LÉVY . T	Pétrographie.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
H. BÉNARD T	Mécanique expérimentale des fluides.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
A. DENJOY T	Application de l'Analyse à la Géométrie.	G. RIBAUD T	Hautes températures.
L. LUTAUD T	Géographie physique et géologie dynamique.	CHAZY T	Mécanique rationnelle.
Eugène BLOCH . . T	Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
G. BRUHAT T	Physique.	GROZE	Recherches Physiques.
E. DARMOIS . . . T	Enseignement de Physique.	DUPONT T	Théories chimiques.
A. DEBIERNE . . . T	Physique Générale et Radioactivité.	LANQUINE T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. DUFOUR T	Physique (P. C. B.).	VALIRON	Mathématiques générales.
L. DUNOYER	Optique appliquée.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND . T	Botanique.	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
M. JAVILLIER . . . T	Chimie biologique.	F. PERRIN	Théories physiques.
L. JOLEAUD	Paléontologie.	VAVON	Chimie organique.
ROBERT-LÉVY . . . T	Physiologie comparée.	G. DARMOIS	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	CHATTON T	Biologie maritime.
Henri VILLAT . . . T	Mécanique des fluides et applications.	AUBEL	Chimie biologique.
Ch. JACOB T	Géologie.	J. BOURCART . . .	Géographie physique et Géologie dynamique.
P. PASCAL T	Chimie minérale.	M ^{me} JOLIOT-CURIE .	Physique générale et Radioactivité.
M. FRÉCHET T	Calcul différentiel et calcul intégral.	PLANTFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
E. ESCLANGON . . . T	Astronomie.	CABANNES	Enseignement de Physique.
M ^{me} RAMART-LUCAS . T	Chimie organique.	GRASSÉ	Biologie animale (P. C. B.).
		PRÉVOST	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.





INTRODUCTION

CE travail sur l'action dynamique spécifique des protides fait partie d'un ensemble de recherches dont le but est de dégager à l'intérieur des échanges totaux d'un animal la part qui revient à l'activité des divers types biochimiques d'oxydations.

C'est vers la caractérisation des systèmes d'oxydation dont l'activité est spécifiquement liée à chaque fonction différenciée que doit tendre le physiologiste ; il lui faut évaluer pour quelle proportion chacun d'eux intervient dans le métabolisme total, étudier les facteurs qui assurent l'indépendance de ces systèmes et déterminent l'ajustement de leurs activités communes. Ce but nous semble un des plus importants de ceux que la Physiologie moderne se propose d'atteindre. La récente tentative faite par E. LE BRETON pour évaluer la grandeur de la respiration élémentaire des cellules par leur pouvoir d'oxyder l'alcool éthylique a fourni des résultats montrant jusqu'où peut aller l'indépendance de certains mécanismes d'oxydation chez les organismes supérieurs.

La théorie de la spécificité biochimique des systèmes physiologiques d'oxydation — plus ou moins complexes selon les buts à atteindre — doit permettre selon nous d'aborder de façon fructueuse certains problèmes de bioénergétique. L'action dynamique spécifique, question ancienne pour l'explication de laquelle tant de théories ont été proposées, nous a semblé être l'un d'eux.

Avant les recherches originales, on trouvera dans cet ouvrage un long exposé critique des interprétations qui ont été données de l'augmentation des échanges entraînée par l'ingestion de protides. Cet examen critique a été fait dans un esprit aussi objectif que possible. Il était indispensable pour débayer une question au sujet de laquelle les opinions les plus inconciliables ont été soutenues avec la même apparente logique, de

relever maintes erreurs expérimentales ou de raisonnement passées inaperçues jusqu'ici.

La théorie à laquelle nous aboutissons résulte autant de ce travail critique préalable que des faits expérimentaux sur lesquels elle s'appuie. Nous ne considérons pas qu'elle soit actuellement démontrée ; elle se présente en tout cas comme une hypothèse de travail fructueuse orientant les recherches dans des voies nouvelles.

Elle semblera peut-être *a priori* rétrograde à certains biologistes parce que l'extra-chaleur n'y apparaît plus comme quantitativement prévisible grâce à telle ou telle équation thermochimique. Il n'en est rien : notre théorie reste en parfait accord avec les données les plus récentes de la biochimie et de la biophysique. Elle a pour nous le mérite de ne pas négliger le fait que l'action dynamique spécifique est un processus physiologique qui n'est par définition mesurable que chez l'homéotherme intact, disposant de ses régulations nerveuses et hormonales. C'est ce que, dans leur désir d'aboutir à des lois numériques simples, les Biologistes avaient trop souvent oublié.

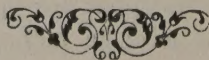
* * *

Ce travail a été réalisé dans son ensemble avec quelques-uns de nos collaborateurs ; leur part fut considérable aussi bien dans la réalisation pratique des expériences projetées d'un commun accord que dans les discussions théoriques qui devaient nous conduire à une conception nouvelle. C'est dire tout ce que nous devons à E. LE BRETON et L. DONTCHEFF.

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici combien nous sommes reconnaissants à nos maîtres L. LAPICQUE et P. PORTIER, membres de l'Institut, pour les encouragements que nous avons souvent trouvés auprès d'eux.

Nous ressentons particulièrement l'honneur que nous a fait le professeur LAPICQUE, en distrayant d'un temps précieux, consacré hier comme aujourd'hui exclusivement à la recherche, les heures nécessaires à la lecture et à la présidence de notre thèse, alors qu'il pouvait se croire libéré de telles obligations universitaires.

Nous ne saurions terminer cette Introduction sans remercier les professeurs L. LAUGIER et R. WURMSER d'avoir accepté de faire partie de notre jury ; nous y voyons un témoignage nouveau d'une amitié déjà ancienne et qui nous est précieuse.





CHAPITRE I

L'action dynamique spécifique des Protides. Théorie de Rubner.

Position du problème du point de vue expérimental.



L'INGESTION d'aliments provoque une augmentation de la consommation d'oxygène. C'est là un fait connu depuis LAVOISIER (1790). On le retrouve chez des animaux aussi éloignés dans l'échelle des êtres que la grenouille et l'homme ; il a été spécialement étudié chez les homéothermes. RUBNER [P.] (1), le premier fit une étude très complète de ce phénomène ; il le mesura dans diverses conditions expérimentales et en donna dès 1902 une interprétation physiologique et bioénergétique. Le but poursuivi par presque tous les expérimentateurs qui ont repris l'étude de cette question a été d'expliquer les mécanismes de production de l'extra-chaleur.

Au cours d'expériences instituées pour établir dans quelles conditions jouait l'isodynamie, RUBNER [P.] établit la loi suivante :

Au point critique (neutralité thermique des auteurs français) le métabolisme d'un homéotherme étant de 100 calories (2), si on

(1) Les lettres ou numéros placés après les noms d'auteurs renvoient à la bibliographie placée à la fin du travail.

(2) Dans ce travail lorsque le mot calorie n'est suivi d'aucune indication il désigne toujours la calorie-kilogramme.

les lui donne sous forme de glucides, lipides ou protides, la combustion de ces métabolites dans l'organisme fournira :

130,9	calories	dans le cas des	protides.
112,7	—	—	lipides.
105,8	—	—	glucides.

Ces 30, 12 et 5 calories, recueillies en sus de ce que leur chaleur de combustion dans l'organisme permettait d'attendre, sont dissipées à la neutralité thermique et fournissent une « extra-chaleur » qui s'ajoute au métabolisme de base. Par définition, c'est la production de cette extra-chaleur qui constitue l'action dynamique spécifique des aliments.

RUBNER a proposé une théorie explicative du mécanisme intime de l'A. D. S. (1). Pour lui, une partie de l'énergie chimique contenue dans la molécule d'albumine ne peut servir aux travaux cellulaires, mais donne uniquement de la chaleur. Seule la part transformable en glucose dans l'organisme est utilisable ; elle s'estime par l'extra-glucose urinaire recueilli après un repas de protides dans le diabète phlorhizinique. RUBNER admettait que par gramme d'azote il se formait aux dépens des restes ternaires 4,9 g. de dextrose $\left(\frac{D}{N} = 4,9\right)$.

Donc, chez l'animal, un gramme d'azote albuminoïde correspondant à 26,2 calories libérables dans l'organisme, ne donne naissance qu'à $3,76 \times 4,9 = 18,6$ calories vraiment utilisables (2). La perte d'énergie sous forme de chaleur au cours de la transformation est de $26,2 - 18,6 = 7,6$ calories par gramme d'azote. Telle est l'origine de l'action dynamique spécifique.

Le glucose est l'aliment « préférentiel » de la cellule ; toute énergie libérée au cours de réactions métaboliques autres que son oxydation est inutilisable.

Quand on fait le calcul de la valeur de l'A. D. S. selon ces données, on voit qu'elle est de $\frac{7,6 \text{ cal.}}{26,2}$, soit de 30 % des calories ingérées ; si un animal n'est nourri que de protides, l'augmentation de ses échanges doit être de $\frac{7,7 \text{ cal.}}{18,6 \text{ cal.}} = 40 \%$, puisque si son métabolisme basal était de 18,6 calories, il faudrait lui donner

(1) Les lettres A. D. S. sont l'abréviation, constamment employée ici, de : Action dynamique spécifique.

(2) 3,76 calories = chaleur de combustion de 1 g. de glucose.

26,2 calories sous forme de protides, dont 7,7 seraient perdues sous forme d'extra-chaleur. Ainsi RUBNER formulait-il sa théorie vers 1902 [P.]; ni en 1915 (dans LUSK [M.]), ni peu de temps avant sa mort en 1928 [Q.] il ne la modifia lorsqu'il eut l'occasion de l'exposer à nouveau. A cette dernière date il s'exprimait encore ainsi : « L'action dynamique spécifique est une perte d'énergie, une libération de chaleur se faisant dans les processus de transformation des aliments jusqu'à ce qu'ils deviennent le véritable aliment cellulaire, le glucose ; c'est la quantité de glucose que peut donner l'albumine qui mesure sa part d'énergie utilisable, soit 18,6 calories. »

Pour l'auteur, l'extra-chaleur est identiquement la même que le sucre formé aux dépens des protides soit stocké sous forme de glycogène ou immédiatement brûlé : c'est toujours 7,6 à 7,9 calories par gramme d'azote.

Dans la théorie de RUBNER il n'est pas fait allusion à des réactions endothermiques intervenant au cours de la transformation de la molécule albuminoïde en glucose ou en glycogène. Quand il écrit que « les pertes thermochimiques doivent être rapportées en partie à la formation de sucre », il ne fait allusion qu'à des oxydations intermédiaires libérant une chaleur résiduelle utilisable seulement pour le maintien de l'homéothermie. Les conclusions de l'auteur le conduisirent à fixer pour chaque aliment ce qu'il appela le « Fütterungsminimum » dont la signification est la suivante : si un sujet a un métabolisme basal de 100 calories, il faudra lui donner, *si on veut couvrir ses besoins énergétiques avec un seul type d'aliment sans qu'aucun emprunt soit fait aux réserves* :

106,4 calories si l'aliment est le saccharose.

114,5 — — la graisse.

140,1 — — l'albumine.

Et en effet, si on ne donnait que 100 calories de protides 70 seulement seraient utilisables et 30 seraient dissipées comme extra-chaleur. D'où la nécessité de donner pour conserver l'équilibre : $\frac{100 \times 100}{70}$ ou 142 calories.

En raison du caractère de schématisation que comportaient les résultats de RUBNER, ils se sont imposés sous forme de loi par la voie des traités classiques de physiologie : « L'action dynamique spécifique des protéides est égale à 30 % de leur valeur

énergétique, ou à 8 calories par gramme d'azote métabolisé. » Comme nous le verrons, ni les expériences de RUBNER, ni celles de ses continuateurs ne permettent de formuler cette loi sous une forme aussi rigide.

Outre la notion de « fixité de valeur » de l'A. D. S. d'un type donné d'aliment, l'autorité de RUBNER devait en imposer une autre, mais cette fois avec plus de raison. L'extra-chaleur disait-il, ne se recueille intégralement qu'au « point critique », mais au fur et à mesure que la température s'abaisse et que la régulation chimique entre en jeu, la valeur de l'extra-chaleur mesurable va se réduisant progressivement pour s'annuler enfin. C'est donc que dans la « marge de la thermogenèse » de LAPICQUE cette extra-chaleur est entièrement utilisable pour le réchauffement ; elle épargne calorie pour calorie la consommation des réserves entposées.

On voit qu'ici la question de l'action dynamique spécifique rejoint celle des conditions de l'isodynamie. Il était réservé à L. LAPICQUE (1906-1909) de faire comprendre aux physiologistes, avec une clarté que les textes souvent hermétiques de RUBNER ne comportaient pas, dans quelles limites de température il fallait placer l'homéotherme pour que l'isodynamie des aliments pût se vérifier intégralement. Ces données expérimentales, comme leur interprétation, sont restées acquises.

L'étude de la valeur de l'action dynamique spécifique des protides suppose, comme nous l'avons fait remarquer avec AUBEL [B.], deux problèmes résolus. On doit savoir : 1° quel mode d'expression quantitative des grandeurs de l'A. D. S. il faut adopter ; 2° comment évaluer quantitativement la proportion des protides introduits dans l'organisme qui a été effectivement métabolisée au moment où l'on arrête une expérience.

I. — Mode d'expression de l'A. D. S.

On a tenté d'en trouver un qui permette de comparer toutes les expériences. Evidemment, lorsqu'on veut savoir si un même protide, un même aminoacide a toujours même A. D. S., peu importe qu'on ramène les extra-calories au gramme d'azote ou aux calories de l'aliment métabolisé, ces valeurs étant liées par des rapports fixes. Mais quand on compare entre eux divers protides, il n'en est plus de même. Si on rapporte l'extra-chaleur

à l'extra-azote urinaire, ceci suppose implicitement une certaine doctrine car un gramme d'azote de glyocolle ou d'alanine ne correspondent pas à des quantités de restes ternaires ayant même valeur calorifique ; et ces restes sont supposés ici sans importance dans la genèse de l'A. D. S.

Quand un auteur comme WILHELMJ [167] ramène les calories d'extra-chaleur recueillies aux millimolécules de glyocolle ou d'alanine métabolisées, c'est également qu'il considère l'A. D. S. comme en rapport avec le seul métabolisme de l'azote ; car si l'on ne devait rapporter au chaînon azoté *qu'une partie* des réactions qui engendrent l'extra-chaleur, en quoi ce mode de calcul serait-il intéressant ? Comme nous l'avons dit plus haut, les restes ternaires désaminés représentent des apports d'énergie fort différents, soit, déduction faite de la chaleur de combustion de l'urée formée :

Pour 1 molécule d'alanine	311	calories
— — — de glyocolle	157,8	—

De même, lorsque BORSOOK [G.] dit qu'une partie seulement de l'extra-chaleur vient du métabolisme de l'azote (désamination, uréification, travail rénal d'excrétion de l'urée) et le reste de la transformation des restes ternaires, on ne comprend pas que ce reste d'A. D. S. soit lui aussi rapporté à l'azote avec lequel il n'a que faire. Mieux vaudrait ramener l'extra-chaleur en rapport avec cette seconde fraction aux calories correspondant à ces restes ternaires eux-mêmes. Seul TERROINE [161] garde une attitude logique en ramenant l'extra-chaleur au gramme d'azote introduit dans l'organisme, puisqu'elle provient entièrement, selon lui, du métabolisme azoté.

Si on nous suit jusqu'au bout on admettra que dans l'état de nos connaissances toute discussion concernant le mode d'expression de l'A. D. S. est prématurée ; c'est ce qui se dégagera de la lecture des chapitres qui vont suivre. L'extra-chaleur due au métabolisme intermédiaire des divers aminoacides ne saurait être la même par gramme d'azote puisque, selon les composés considérés : acides monoaminés à chaîne droite, à noyau benzénique, pyrrolique, indolique, aminoacides diaminés, dicarboxylés, etc., les proportions d'urée formées seront certainement variables « par gramme d'azote » et fonction de son mode de combinaison. Les destinées des squelettes ternaires désaminés seront aussi fort variables, d'où l'inconstance prévisible des va-

leurs de l'A. D. S. exprimées en fonction ou de l'azote ou des calories du protide ingéré. On devra présentement se contenter de comparer les effets de protides très voisins, donnés par la même voie, et retarder la recherche d'une unité générale de référence.

II. — Evaluation de la quantité de protide métabolisée.

Ce problème est plus important que le précédent. Pour rapporter l'extra-chaleur recueillie aux protides « effectivement métabolisés » au cours d'une expérience d'A. D. S., les physiologistes ont rencontré de nombreuses difficultés que nous avons exposées en 1932 avec AUBEL.

L'école de Graham LUSK avait la première attiré l'attention sur ce difficile problème. Après avoir utilisé la méthode dite de « l'extra-glucose », ce physiologiste et ses élèves l'abandonnèrent. Elle soulève de sérieuses objections et ne vaut que pour les aminoacides glucogénétiques. Le seul procédé d'un emploi général consiste à évaluer la proportion effectivement catabolisée du protide ingéré, en dosant l'*extra-azote urinaire*. Cette estimation suppose facile la correction due à la présence de « l'azote urinaire basal ». G. SCHAEFFER et E. AUBEL ont montré, et nous y revenons dans les chapitres II et III, que la détermination de l'azote basal soulève d'importants problèmes, que l'élimination d'azote est indiscutablement en retard sur la désamination et la formation d'urée, que ces phénomènes se terminent bien souvent alors que la production d'extra-chaleur est déjà finie depuis longtemps. BORSOOK s'est en somme rallié à nos conceptions (C., p. 150) après les avoir prises à partie au début de ses recherches.

III. — Fixité de l'action dynamique spécifique.

Il y a quelques années encore ne pas retrouver une A. D. S. de 30 % pour un aliment protéidique déterminé eût été considéré comme la preuve d'une erreur expérimentale. Cette position d'esprit dogmatique fut entretenue par des physiologistes tels que Graham LUSK, chose extraordinaire si on tient compte de maints résultats apportés par son école. Il soutenait que l'action

dynamique spécifique se manifestait toujours avec la précision quantitative qu'on observe *in vitro* en neutralisant une solution alcaline par une solution titrée d'acide. Nous ne dépassons donc pas les faits en disant que la valeur de l'A. D. S. des protides fut longtemps considérée comme une constante.

Non seulement l'A. D. S. des diverses albumines n'est pas la même, contrairement aux conclusions tirées par RAPPORT de ses propres expériences (AUBEL et SCHAEFFER, [B.], p. 30), ce qui s'explique puisque leurs teneurs en aminoacides de divers types sont différentes, mais encore l'action dynamique spécifique d'un même acide aminé n'est pas toujours identique à elle-même. Le tableau publié par AUBEL et SCHAEFFER en 1932 et donnant les valeurs de l'A. D. S. de la viande (chair musculaire) chez un même animal, le chien, soulignait l'hétérogénéité des valeurs obtenues. De même, le tableau récapitulatif établi par BORSOOK en 1936 (C., p. 164) montre pour ce même protide des variations étendues du rapport $\frac{\text{extra-calories}}{\text{extra-N urinaire}}$ dont la valeur peut aller de 8 à 29.

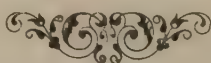
Avec un même aminoacide, le glyocolle, WILHELMJ [167] trouve chez le chien des valeurs allant de 10 à 22 calories pour ce même rapport, alors que SZAKALL [158] qui expérimente dans des conditions pratiquement identiques sur le même animal trouve 29,7 calories. Ces résultats obtenus par des expérimentateurs habiles sont inconciliables avec l'idée de fixité de l'A. D. S. Bien entendu, pour faire la synthèse des faits connus, un examen critique des données numériques accumulées par les chercheurs est indispensable. Il est nécessaire de récuser un grand nombre de mauvais travaux qui ne font qu'obscurcir les discussions théoriques. C'est pour n'avoir pas adopté cette méthode sévère que certains auteurs, par un éclectisme dont nous n'avons que faire dans les sciences expérimentales, cherchant à concilier le meilleur et le pire, ont été conduits à formuler des théories qui ne résistent pas à l'examen.

Grâce aux progrès de la Biochimie, nous sommes aujourd'hui avertis de la multiplicité des destinées réservées à une même série de composés, les aminoacides, suivant les conditions physiologiques réalisées d'un moment à l'autre chez un même sujet. Dès lors, les réactions d'oxydation génératrices d'extra-chaleur ne s'accompliront jamais dans l'organisme avec l'uniformité, l'identité de grandeur, de réactions chimiques se faisant *in vitro* dans des conditions déterminées de milieu, et par suite toujours

comparables. Cette conception de RUBNER et de LUSK doit être définitivement abandonnée.

Il faut se rendre à l'évidence : ni l'espèce animale choisie pour l'expérience, ni l'état de nutrition antérieur du sujet, ni la nature et la dose du protide employé, ni le mode d'administration (stomacal, intraveineux, parentéral, etc.) ne sont indifférents quant à la grandeur de l'A. D. S. attendue. Comme on le verra dans l'exposé de nos recherches personnelles, le simple fait de fractionner le repas de protéides et d'en répartir l'absorption sur plusieurs heures suffit pour faire pratiquement disparaître chez certains sujets la poussée d'extra-chaleur que donnerait la même quantité d'aliment azoté prise en une fois. L'action dynamique spécifique des protides est une somme de facteurs inégalement sensibles aux diverses conditions réalisées dans l'expérience.

L'intérêt du problème de l'action dynamique spécifique des protides n'est pas diminué par la variabilité des valeurs obtenues ; c'est cette variabilité même qui a suscité le grand nombre de théories discutées plus loin ; vraies ou fausses, elles ont eu le mérite de provoquer d'intéressantes recherches dans plusieurs domaines de la physiologie : métabolisme intermédiaire, énergétique biologique, physiologie de la sécrétion rénale ou du système nerveux organovégétatif. Cette fécondité apparaîtra dans les chapitres qui suivent, mais en même temps se dégagera la nécessité où nous étions de reviser les conceptions initiales de RUBNER, en désaccord avec nos connaissances actuelles, et que nous retrouvons cependant à la base de toutes les théories de l'A. D. S. actuellement proposées.



CHAPITRE II

Retentissement sur le calcul de l'A. D. S. de la rétention et de l'élimination de l'azote ingéré.

Toxicité de certains aminoacides.

Quand on introduit dans l'organisme une quantité donnée de protéides ou d'aminoacides, que devient le groupement azoté de ces composés ? Cette question peut être envisagée de deux façons :

1^o Sous son aspect biochimique. On trouvera à la fin de ce travail, dans une Annexe (p. 142), un résumé succinct de nos connaissances actuelles sur le sort des aminoacides dans l'économie ; nous y renverrons chaque fois qu'il sera nécessaire.

2^o Sous son aspect physiologique. Du point de vue qui nous intéresse spécialement, on peut se demander quel est le retentissement sur l'équilibre azoté d'un homéotherme d'une ingestion massive de protéides telle qu'on en réalise dans les expériences d'A. D. S. Quelle proportion de l'azote introduit est immédiatement métabolisée ? Combien de temps durera le rejet de l'urée formée ? Quelle quantité d'azote sera momentanément retenue et quel laps de temps faudra-t-il pour retourner à l'équilibre azoté réalisé avant l'expérience ? Enfin, il nous faut mesurer « l'azote basal » d'un jeûne égal à celui de la durée des mesures pour avoir la valeur de l'azote effectivement métabolisé en sus, auquel les calories d'extra-chaleur seront rapportées.

On enseigne classiquement que si 15 % de l'énergie nécessaire à l'entretien d'un homéotherme lui sont fournis par un protéide complet de bonne valeur alimentaire, les exigences du besoin minimal d'azote sont à coup sûr satisfaites. Un pourcentage d'albumines beaucoup plus élevé peut figurer sans inconvénients dans la ration ; une augmentation du simple au quadruple en-

traîne simplement la réalisation d'un équilibre azoté de niveau plus élevé.

Mais depuis VOIT un fait a frappé tous les expérimentateurs : l'installation d'un nouvel équilibre azoté, quel que soit le signe de la variation, se fait toujours avec un certain retard. Prenons une expérience de VON NOORDEN concernant un homme qui passe d'une ingestion journalière de 13,7 g. d'azote à 20,14 g. soit 130 g. de protéides au lieu de 90 :

TABLEAU I.

Jour	N du régime en grammes	N des fèces en grammes	N absorbé en grammes	N catabolisé en grammes	Balance en grammes
1	14,4	0,70	13,70	13,6	+ 0,10
2	»	»	»	13,8	— 0,10
3	»	»	»	13,6	+ 0,10
4	20,96	0,82	20,14	16,8	+ 3,34
5	»	»	»	18,2	+ 1,94
6	»	»	»	19,5	+ 0,64
7	»	»	»	20,0	+ 0,14

On voit que la balance n'est atteinte qu'au 4^e jour après une rétention de 6 g. d'azote.

On se rappelle que dans les expériences de VOIT la mise au jeûne entraînait inversement au début des éliminations d'azote qui étaient fonction de la richesse en protéides du régime précédant l'installation du jeûne :

TABLEAU II.

Sujet : chlen de 35 kg. Régime antérieur	Éliminations journalières d'urée en grammes en fonction du régime antérieur		
	2.500 grammes viande	1.500 grammes viande	Régime de pain
Dernier jour de régime	180,8	110,8	24,7
1 ^{er} jour de jeûne	60,1	29,7	19,6
2 ^e —	24,9	18,2	15,6
3 ^e —	19,1	17,5	14,9
4 ^e —	17,3	14,9	13,2
5 ^e —	12,3	14,2	12,7
6 ^e —	13,3	13,0	13,0

On voit d'après le tableau II qu'avec un régime de 2.500 g. de viande donnant une élimination de 180,8 g. d'urée par 24 heures, le rejet d'urée pour les 4 premiers jours de jeûne est supérieur de 68,2 g. au niveau des jours suivants. Si le régime antérieur ne comportait que 1.500 g. de viande auxquels correspond une élimination quotidienne de 110,8 g. d'urée, l'excès des 5 premiers jours sur le plateau du jeûne n'est que de 29,5 g. ; enfin, avec le régime de pain, l'excès d'urée rejeté n'est plus que de 10,5 g. avant que l'équilibre du jeûne soit atteint (dès le 4^e jour). Donc, suivant la richesse du régime antérieur en protides, il a fallu 3 à 6 jours pour que le chien étudié, en bon état de nutrition, atteigne le niveau d'équilibre azoté du jeûne auquel il se maintiendra jusqu'à la mort, réserve faite d'une éventuelle augmentation prémortelle.

Retenons que dans un cas comme dans l'autre les phénomènes d'ajustement se font avec une certaine lenteur quand il s'agit d'importantes quantités de protides complets. On comprend dès lors qu'un trouble momentané mais profond de ce régime d'équilibre apparaisse, lorsqu'en vue d'expériences sur l'A. D. S. des protides, on fait ingérer en une fois à des chiens d'énormes quantités de viande (1.200 g. par exemple, dans les expériences de RICHE, WILLIAMS et LUSK). On s'est posé depuis longtemps la question de savoir sous quelle forme se faisaient les rétentions observées. Indiquons dès l'abord, nous y reviendrons en exposant les idées de BORSOOK et KEIGHLEY, que la manière dont on se représente le mécanisme de ces rétentions aura une orientation déterminante sur le mode de calcul de « l'azote urinaire basal » au cours des expériences d'A. D. S.

Le rappel fait plus haut des expériences de VOIT et de VON NOORDEN, connues de tous les physiologistes, montre assez qu'ils n'ont jamais considéré l'azote urinaire recueilli durant un jour déterminé comme correspondant quantitativement à celui des protides ingérés le même jour. La connaissance d'autres expériences déjà anciennes, faites dans des conditions particulièrement intéressantes du point de vue de l'A. D. S. les aurait d'ailleurs préservés, comme nous le faisons déjà remarquer en 1932, d'une telle erreur d'interprétation. L'ingestion en une fois d'une grande quantité de protides durant la période post-absorptive est rapidement suivie d'une décharge d'azote urinaire suivant une courbe qui, toutes choses égales d'ailleurs du côté de la vitesse de digestion, d'évacuation gastrique, de résorption,

d'élimination urinaire, nous renseignera sur la durée du trouble apporté au régime d'équilibre. A ces recherches sont liés les noms de FEDER (1881), GRAFFENBERGER (1891), TSCHLENOF (1896), KRUMMACHER (1897), ROSEMAN (1897), GEBHART, GRUBER (1901), KAUFMANN, RJSANTZEFF et SHEPSKY, SHERMAN et HAWK, etc., etc.

Dès 1891, GRAFFENBERGER montrait qu'après une ingestion de divers protides représentant toujours un surplus de 5 g. d'azote au-dessus du régime de base, on ne retrouvait dans l'urine le jour de l'expérience que l'équivalent, sous forme d'extra-azote, de :

49,2 %	de celui de la fibrine
37,6 %	— gélatine
67,6 %	— peptone de viande
79 %	— de l'asparagine

GRUBER montra par ailleurs de différentes manières que l'introduction dans l'organisme d'une grande quantité de protides n'entraînait jamais qu'un rejet *partiel* de l'azote ingéré le jour de l'expérience, la partie retenue augmentant par l'effet d'une ingestion simultanée de chlorure de sodium (action portant sur le rein comme nous le savons aujourd'hui). Ces faits ont été maintes fois revus avec quelques variantes par exemple par SHERMAN et HAWK, pour lesquels l'élimination d'extra-urée due au repas de protides pourrait s'étaler sur les trois jours suivants. TERROINE et FIRDMAN [165] ont repris en 1937 ces anciennes recherches de l'école de VOIT et ne retrouvent eux aussi dans les 11 heures qui suivent des repas de divers protides que 33 à 50 % de l'azote ingéré qui leur correspond. Le délai nécessaire pour retourner à l'élimination basale est si long que ni la digestion, ni la résorption, ni la désamination n'en peuvent rendre compte. Convient-il d'invoquer l'excrétion rénale ? Dans toutes les expériences citées concernant le chien, le rein est toujours supposé sain (sans contrôle) et la quantité d'eau disponible considérée comme suffisante pour que l'urée — déchet azoté principal — soit éliminé à un taux largement inférieur à la « concentration maxima » (120 g. ‰). On sait que même dans de telles conditions, l'urée ingérée en nature demande plusieurs heures pour réapparaître dans l'urine (expériences de BORSOOK et WINEGARDEN [31 b] par exemple). Mais si ce phénomène doit être pris en considération dans les recherches de

courte durée, il n'en reste pas moins que dans les expériences que nous rapportons ci-dessus il y a « stockage » évident d'azote sous certaines formes à déterminer. Ce fait gênera toujours beaucoup les expérimentateurs voulant rapporter l'extra-chaaleur à l'azote métabolisé dans les expériences d'A. D. S. La forme sous laquelle se font ces rétentions, comme leur signification, ont été tant de fois discutées depuis Carl VOIT que nous ne nous y arrêterons pas longtemps. De recherches faites dans notre laboratoire, BONOT et CAHN [25] concluaient en 1924 que si l'azote stocké, entreposé momentanément dans l'organisme, échappait à nos procédés grossiers d'analyse biochimique, il fallait le considérer comme incorporé aux éléments constitutifs de certains tissus et de leurs cellules composantes. On ne peut pas distinguer les « albumines labiles » des protéides organisés ; c'est encore à cette conception que sont arrivés J. M. LUCK [117] en 1936, ADDIS, POO LEW et YUEN [7] dans leurs recherches concernant la mise en évidence de protéides labiles de réserve dans le foie. En fait, le trouble apporté au calcul de l'action dynamique spécifique des protéides par suite du non synchronisme entre l'apparition de l'extra-chaaleur et de l'extra-urée est indéniable, et après avoir critiqué l'exposé que nous avons fait de ces difficultés avec AUBEL en 1932, BORSOOK a bien dû s'y rallier. Mais il ne l'a fait qu'après un long travail qui l'a conduit, comme nous le verrons, à la théorie du « Métabolisme continu ».

Qu'on le veuille ou non, dans le cas des aminoacides notamment (KIECH et LUCK), les phénomènes de désamination et d'uréification se présentent dans l'organisme comme ayant des vitesses indépendantes.

Ces considérations nous obligent à aborder de front les mécanismes mêmes qui assurent la réalisation de l'équilibre azoté.

Dans les expériences faites sur l'A. D. S. des protides, pour évaluer « l'extra-azote urinaire », il faut bien déduire celui qu'on aurait inévitablement trouvé dans l'urine durant le même temps ; c'est l'azote basal qu'on évalue entre la 15^e et la 24^e heure de jeûne (période post-absorptive). Il va de soi que cet azote est plus grand que l'azote endogène de FOLIN. Si, pour calculer l'A. D. S. des protides et ramener les calories d'extra-chaaleur à l'extra-azote urinaire, les physiologistes ont toujours soustrait cet « azote basal » de l'azote urinaire total recueilli après un fort repas de protides, c'est qu'ils ont toujours supposé d'une façon

plus ou moins explicite que les processus métaboliques correspondant à cet azote s'accomplissaient à vitesse constante et restaient sous-jacents, sans modifications essentielles, tandis que s'accomplissaient les travaux cellulaires dus au repas de l'expérience. Il faut cependant reconnaître que cette notion n'a jamais été exprimée avec une netteté suffisante.

BOROOK et KEIGHLEY [39] ont eu le mérite d'aborder le problème et d'obliger les expérimentateurs à clarifier leurs conceptions. Ils ont dégagé la notion de « *Métabolisme continu* ». Ces auteurs admettent qu'après digestion des protides, une partie des aminoacides est catabolisée, l'azote rejeté ; l'autre partie serait synthétisée sous forme de protides (ou polypeptides) labiles et cette synthèse serait d'autant plus grande que la quantité de protides ingérés serait plus grande elle-même.

L'azote éliminé durant un jour déterminé par un individu se composerait de 3 fractions :

- une première correspondrait à l'azote endogène de FOLIN ;
- une seconde est *exogène* et correspond à une fraction de l'azote ingéré ;
- une troisième correspond au « *Métabolisme continu* » de BOROOK et KEIGHLEY.

La grandeur de cette dernière partie est fonction de la quantité d'azote labile présent dans les tissus, et stockée les jours précédents ; elle dépend donc du régime antérieur au jour de l'expérience.

Lorsqu'un sujet soumis à un régime uniforme est en équilibre azoté depuis un certain temps, la fraction d'azote ingéré qui se trouve retenue sous forme labile est égale à celle qui, catabolisée, se retrouve dans l'urine. On a donc :

$$N \text{ urinaire des 24 heures} = N \text{ ingéré.}$$

Si le sujet passe à un régime plus riche en protides, on a le jour du changement de ration :

$$N \text{ labile synthétisé} > N \text{ labile catabolisé (rejeté)}$$

d'où :

$$N \text{ urinaire} < N \text{ ingéré (bilan azoté positif).}$$

Au bout d'un certain temps, l'équilibre est à nouveau réalisé, mais à un niveau plus élevé. Si on passe d'un régime riche à un

régime pauvre en azote, les phénomènes sont inverses et on a un bilan négatif durant les premiers jours.

Si, disent BORSOOK et KEIGHLEY, on considère les variations de l'élimination azotée en fonction des ingestions, on voit que :

si x représente l'excrétion azotée pour le régime le plus pauvre et a l'excrétion azotée pour le régime le plus riche, et si durant la période nécessaire à l'obtention de l'équilibre on porte les valeurs de $\log(a-x)$ en fonction du temps sur un système de coordonnées, on obtient une droite. Donc les éliminations de $a-x$ évoluent comme si elles correspondaient à une réaction de premier ordre.

L'évolution de la quantité $a-x$ est due aux modifications mêmes de la grandeur du métabolisme continu. Pour un niveau — haut ou bas — d'équilibre azoté, on a stockage d'une portion de l'azote exogène, correspondant à la grandeur du métabolisme continu. D'où la définition de BORSOOK et KEIGHLEY :

« Le métabolisme azoté *continu* est celui auquel correspond l'azote métabolisé chaque jour, à partir d'un azote toujours présent dans les tissus, et qui se distingue de l'azote exogène sans avoir rien de commun avec l'azote endogène de FOLIN. »

Pour un homme en équilibre azoté rejetant 10 à 11 g. d'azote urinaire par jour, BORSOOK et KEIGHLEY estiment que le métabolisme continu correspond à 5 g. soit la moitié, le reste étant de l'azote exogène, rapidement catabolisé.

La notion de « métabolisme continu » est à nos yeux plus séduisante du point de vue théorique, comme représentative des faits, que fortement étayée par les expériences des auteurs que nous n'examinerons pas en détail. Elles sont du type suivant : un homme en équilibre azoté ayant des éliminations d'azote et de soufre régulières, reçoit durant 24 heures un régime comportant un protide *sans soufre*. Son élimination azotée reste constante, son élimination sulfurée ne tombe que de moitié pour remonter ensuite lentement lorsqu'on réinstitue le régime qui avait permis l'équilibre. Ainsi serait mise en évidence l'existence du métabolisme continu, dont l'activité resterait sous-jacente à celle du métabolisme exogène.

Du point de vue de l'A. D. S. qui nous intéresse seul ici, BORSOOK et KEIGHLEY arrivent à la conclusion pratique que les physiologistes sont fondés à retrancher de l'azote urinaire total des 24 heures l'azote *basal* pour obtenir « l'extra-azote » auquel

sera rapportée l'extra-chaaleur. Nous sommes d'accord, mais à notre avis il faut préciser et dire : *l'azote basal* sera déterminé dans des conditions qui, l'ingestion de protides mise à part, seront strictement celles observées pour la détermination de l'azote total urinaire du jour de l'expérience d'A. D. S. L'animal sera soumis au même régime antérieur, aura jeûné le même nombre d'heures, le recueil des urines sera fait pour la même période du nycthémère, ceci quelques jours avant l'expérience d'action dynamique spécifique.

Cas de l'ingestion d'acides aminés isolés.

Si la théorie du métabolisme continu apporte d'utiles indications pour comprendre le retentissement d'une ingestion massive de *protides complets* sur la balance azotée d'un sujet en équilibre, de quel secours sera-t-elle pour interpréter les effets de l'introduction dans l'organisme d'*acides aminés isolés* ?

Ce genre d'expériences a été pratiqué par Graham Lusk et son école avant que l'aspect biochimique de la question ait été bien examiné. En 1931, KIECH et LUCK [83] ont publié les résultats de recherches dont les physiologistes ont méconnu l'importance. La technique adoptée par ces auteurs était excellente (1) ; on peut seulement regretter que dans la plupart des expériences les acides aminés aient été introduits à l'état de sels de sodium par injections sous-cutanées, et non *per os*. Ils ont étudié les vitesses relatives de disparition des acides aminés et la formation d'urée chez le rat, par des analyses pratiquées à des temps variés après l'injection, portant sur le corps entier des animaux. Le sort réservé aux acides aminés semble bien être « spécifique », se faire sur un mode caractéristique pour chacun d'eux, comme on pouvait s'y attendre étant données leurs différences de constitution et de propriétés physico-chimiques. La *D-L*-alanine est l'acide aminé le plus rapidement attaqué. En 12 heures la quantité injectée a totalement disparu et a dû être utilisée puisque l'isomère non naturel ne se retrouve pas dans l'urine (en opposition avec ABDERHALDEN et TETZNER [2]). La disparition des groupements NH_2 se fait très vite à partir

(1) Lors de notre publication de 1932 avec AUBEL, l'important travail de KIECH et LUCK nous avait échappé.

du moment de l'injection, mais on ne retrouve sous forme d'urée que 50 % de la quantité totale qu'aurait dû fournir une uréification complète.

Après injection sous-cutanée de glycocolle ou d'acide *l*-aspartique à l'état de sel de sodium, il n'y a pas formation d'urée dans les premières 6 à 8 heures ; puis vient une seconde phase où la formation est très rapide, mais non encore terminée quand on tue l'animal 12 heures après l'injection. A ce moment, l'uréification est en pleine activité, et la quantité totale d'urée recueillie est plus grande que celle qu'on pouvait calculer pour une transformation totale de l'azote aminé injecté. L'acide *l*-aspartique et le glycocolle stimuleraient donc, pour les auteurs, un certain métabolisme tissulaire. Introduit *per os*, le glycocolle donne au contraire des effets différents ; désamination et uréification se font avec des vitesses parallèles au début, puis la désamination l'emporte à la fin (1). S'il n'y a pas initialement de retard dans l'uréification, cela peut être dû à une résorption plus facile que dans le cas de l'injection sous-cutanée et au passage primaire par le foie. Quant à l'acide glutamique, retenons qu'il se révèle à hautes doses comme extrêmement toxique.

Là où on ne retrouve dans l'organisme après injection d'un acide aminé ni ce dernier, ni l'urée qui en dérive, KIECH et LUCK pensent qu'il faut admettre la formation de composés intermédiaires qui ne réagiraient pas avec l'acide nitreux, comme le font les groupements NH_2 , mais seraient néanmoins ultérieurement transformés en urée.

Pouvons-nous invoquer ici la formation à partir d'un amino-acide isolé de protéides ou polypeptides labiles, comme dans le cas d'ingestion de protéides complets ? Certainement pas, et cette négation peut s'étendre, selon BORSOOK et KEIGHLEY, au cas des « protéides incomplets ». Ces auteurs admettent que l'ingestion d'une albumine de ce type augmente la fraction « azote exogène » dans l'urine, car la synthèse de produits azotés labiles diminue, d'où un équilibre légèrement négatif.

Les expériences de BORSOOK et KEIGHLEY [35] avec l'hémoglobine n'ont pu permettre de démontrer facilement ce fait ; les auteurs pensent qu'avec le glycocolle la balance est encore

(1) Ces résultats conduisirent KIECH et LUCK à une critique des procédés de calcul employés pour ramener les extra-calories de l'A. D. S. à l'extra-azote urinaire.

plus négative. Si un sujet ingère 10 g. d'azote sous forme de glycocolle et en rejette 10,7, il faut déduire de ce dernier chiffre les 5 à 6 g. correspondant au métabolisme continu puisqu'on l'admet inchangé le jour de l'ingestion. De l'azote rejeté, la moitié seulement proviendrait du glycocolle; comment concevoir la rétention du reste? Le glycocolle en nature ne pouvant être stocké, les auteurs pensent qu'une synthèse se ferait entre les groupements NH_2 provenant de sa désamination, et les cétoacides résiduels issus du métabolisme des sucres et des graisses, d'où formation de certains polypeptides susceptibles d'être mis en réserve. Cette hypothèse est rendue plus vraisemblable en invoquant non la désamination, mais la *transamination* mise en évidence en 1937 par BRAUNSTEIN et KRITZMANN [42] et que nous exposons page 143. La transamination peut parfaitement jouer ici, elle présente l'intérêt de s'accomplir avec une grande vitesse et pour les acides aminés les plus divers et les plus difficiles à désaminer comme le glycocolle.

Donc la seule attitude possible dans le cas des aminoacides est de supposer que dans l'azote éliminé au cours des 24 heures suivant l'administration figure toujours l'azote d'un métabolisme continu identique à ce qu'il était les jours précédents, fonction du régime antérieur. Ici, plus encore que dans le cas des protéides, le recueil des urines sur une période de 24 heures est indispensable pour avoir l'azote basal à soustraire. Il faut en outre doser l'azote aminé éliminé comme tel et le retrancher de l'extra-azote urinaire. L'azote correspondant à l'acide aminoacide métabolisé, donc responsable de l'A. D. S., est par suite égal à :

$$\text{Azote total urinaire des 24 heures} - \left(\begin{array}{c} N \text{ basal} \\ \text{urinaire} \end{array} + \begin{array}{c} N \text{ aminé éliminé} \\ \text{dans l'urine} \end{array} \right)$$

Il ressort de l'ensemble de ce chapitre que la difficulté rencontrée pour estimer la part des protéides métabolisés durant quelques heures et lui rapporter l'extra-chaaleur recueillie durant ce même temps est insurmontable, étant donné le non synchronisme des phénomènes, le retard de l'élimination uréique (KEICH et LUCK, SZAKALL, etc.). Notre attitude est sur ce point la même qu'en 1932.

Si BORSOOK et WINEGARDEN ont difficilement admis les objections qu'avec AUBEL nous leur faisons à cette époque, la lecture des travaux de BORSOOK et KEIGHLEY sur le Métabolisme continu nous fait penser qu'ils en ont depuis reconnu le

bien-fondé. C'est en effet grâce à leurs travaux que se trouve dégagée, non la nécessité du recueil de l'extra-chaaleur et de l'extra-azote urinaire totaux pour le calcul de l'A. D. S. déjà soulignée par AUBEL et SCHAEFFER, mais sa signification.

Complications apportées par la toxicité des aminoacides et l'emploi de certains modes d'introduction dans l'organisme.

Pour rendre plus comparables entre elles les mesures de l'A. D. S. des protides, pour éliminer les facteurs individuels modifiant sa vitesse de manifestation (vitesse de digestion, d'évacuation gastrique, d'absorption) les expérimentateurs ont essayé depuis longtemps, dans le cas des aminoacides, de donner ces protides par voie parentérale et notamment intraveineuse.

Ici, la durée de la digestion stomacale et de l'absorption étant annulée, l'extra-chaaleur doit se manifester instantanément et la calorification atteindre presque d'emblée sa valeur maximale. Cette méthode n'a pas été acceptée par tous les physiologistes, car elle est sujette à de graves critiques. Un grand nombre d'acides aminés sont assez solubles pour qu'on les donne dans l'estomac, et la bile favorise la dissolution de quelques-uns par « hydrotropie » ; les expériences ainsi faites restent plus comparables à ce qui se passe dans une digestion normale, les composés absorbés pénétrant dans l'organisme par la veine porte et rencontrant le foie sur leur passage avant d'atteindre la circulation générale. Introduire de grosses quantités d'acides aminés dans les veines, c'est plutôt faire une expérience de pharmacologie que de physiologie de la nutrition. Avec les moins solubles, les volumes à injecter sont parfois énormes, ce qui peut donner lieu à un surcroît de travail rénal, modifier par effet tampon le *pH* de certaines humeurs, entraîner enfin une alcalose importante si l'acide aminé injecté à l'état de sel de sodium est rapidement désaminé, etc. Pendant une durée assez longue les Q. R. obtenus durant l'alcalose perdent toute signification métabolique s'ils ne sont pas corrigés. Enfin peuvent éventuellement se manifester des hyperthermies plus ou moins prolongées que nous ont fait connaître les pharmacologistes et auxquelles on doit toujours s'attendre si on n'emploie pas de solutions ionique-

ment équilibrées et si on néglige l'emploi d'eau bidistillée (Wasserfehler des auteurs allemands).

Par ailleurs, ces injections intraveineuses n'ont fait que mieux mettre en lumière une constatation qui tend aujourd'hui à être admise par tous : introduits en grosses quantités, même dans l'estomac, certains acides aminés se révèlent comme toxiques. Depuis longtemps les auteurs américains ont signalé que l'adjonction de fortes doses de cystine à un régime provoque des néphrites chez les animaux qui s'en nourrissent. LOMBROSO [107] en 1933, a vu la toxicité de l'alanine pour le pigeon (injection ou ingestion). Après 48 à 72 heures de jeûne, nous avons souvent constaté chez le lapin une paralysie du train postérieur suivie de mort pour une ingestion à la sonde de 10 à 16 g. de glycocolle pur. KIECH et LUCK, nous l'avons rappelé, insistent sur la toxicité du glutamate de soude pour le rat en injections sous-cutanées. Avec ce même sel injecté à hautes doses dans les veines du chien, SZAKALL observe une dilatation pupillaire maximum suivie de prostration qui peut se réparer rapidement ou aboutir à la mort. D'autres auteurs enfin ont relevé des chutes de glycémie (1), de calcémie, consécutives à l'administration intraveineuse de divers aminoacides. Enfin, on verra dans l'annexe biochimique de ce travail que le mode d'attaque de certains acides aminés comme le tryptophane se fait sur un type spécial s'ils sont introduits *seuls* dans l'économie en quantités importantes.

Pour nous, une injection massive d'acide aminé dans les veines — voire sous la peau ou dans le péritoine — est de nature à compliquer les résultats — déjà peu univoques — des expériences d'A. D. S. Tant que nous ne connaissons pas mieux les causes de la libération d'extra-chaleur, il sera dangereux de provoquer éventuellement des excitations d'origines variées susceptibles d'amener de banales augmentations d'échanges, car ces dernières se superposent au phénomène étudié pour en troubler la mesure.

(1) Revues récemment par REID [137] en 1936 pour le glycocolle.



CHAPITRE III

Le travail rénal explique-t-il une partie de l'A. D. S. des Protides ?

Rendement du travail rénal et mécanisme de la sécrétion uréique.

L'idée de rapporter une partie de l'Extra-chaaleur recueillie au cours de l'A. D. S. des protides au surplus du travail rénal qu'impose l'élimination d'importantes quantités d'urée est ancienne (ZUNTZ-TANGL). Dès 1910, ZUNTZ calculait à partir des résultats de STECK que le métabolisme d'un chien devait augmenter de 0,49 à 0,53 calories par gramme d'azote uréique éliminé. Il proposait pour l'homme des valeurs plus élevées : 0,94 à 1,37 calories. Ces estimations étaient faites à partir de mesures réalisées dans les 2 heures suivant l'ingestion d'urée chez le chien ; pour l'homme elles englobaient une période correspondant à l'élimination de 1/6 de l'urée ingérée. En 1912, LUSK fit deux expériences de calorimétrie directe sur le chien, mais on ne peut en retenir qu'une, un des animaux ayant vomi par suite de l'ingestion d'urée. De cet unique essai Graham LUSK a conclu que l'excrétion d'urée ne s'accompagnait pas d'une augmentation nette de la calorification. GRAFE (1916) faisant ingérer à un homme 22 g. d'urée, ne voit pas de variation du métabolisme dans les 6 heures qui suivent, mais dans une deuxième expérience il constate une augmentation de 8 % durant 3 h. 30. Enfin LUBLIN (1928) a vu chez l'homme les échanges s'élever de 8 % dans un cas, de 12 % dans l'autre, après absorption d'une solution d'urée.

Ces résultats contradictoires n'avaient pas conduits les physiologistes à accorder au travail rénal une grande place dans les phénomènes éventuellement responsables de l'A. D. S. lorsqu'en 1930-1931 BORSOOK et WINEGARDEN [31 *a* et *b*; 32] publièrent

une suite de recherches dont la conclusion était : *le travail rénal d'élimination de l'urée est responsable de 25 à 60 % de l'A. D.S. des protides*. Cette conclusion fut critiquée dès 1932 par AUBEL et SCHAEFFER [B.], mais comme *à priori* il est possible que la sécrétion rénale explique une partie de l'extra-chaaleur, certains physiologistes adoptèrent les conclusions de BORSOOK et WINEGARDEN.

Nous voudrions examiner dans ce chapitre ce que la critique et l'expérience permettent de retenir de cette théorie, et la discussion, en clarifiant nos conceptions relatives au rendement du travail rénal, se révélera, pensons-nous, comme ayant un intérêt physiologique propre. Par ailleurs, il y a là un exemple du crédit que peut trouver une théorie ne reposant sur aucun fait expérimental probant, à condition d'être présentée à l'aide d'un appareil mathématique suffisant pour intimider le biologiste.

Examinons les travaux de BORSOOK et WINEGARDEN. Dans une première publication [31 a] ils établissent le coût réel du travail rénal.

Le travail osmotique du rein s'est présenté depuis longtemps aux yeux des biologistes comme pouvant être calculé avec une approximation satisfaisante ; le point délicat semble avoir été la détermination du coût du transport de l'eau.

Il est apparu à BORSOOK et WINEGARDEN que « le travail théorique minimum égal ici au changement d'énergie libre dépend seulement de l'état initial et final ; l'eau peut être considérée exactement de la même façon que les autres constituants de l'urine. L'incertitude dans le mode de calcul du transport de l'eau est due en partie à l'emploi du concept encombrant de la pression osmotique. Il est aussi facile, avec le concept du changement d'énergie libre qu'avec celui de variation de la pression osmotique, de calculer directement le travail impliqué dans des processus comme la suppression de l'ionisation et la conversion de l'urée en ammoniac ».

1° Considérant les tables de concentration dans l'urine et le sang des divers constituants urinaires (CUSHNY, MATHEWS, HAWK et BERGEIM), le travail de concentration pour chacun d'eux est calculé au moyen de l'équation :

travail de concentration : — $\Delta F = NRT \ln \frac{C. \text{ plasma}}{C. \text{ urine}}$ calories./g.

Le volume urinaire des 24 heures étant fait égal à 1.000 cm³ on a :

N = le nombre de molécules de la substance considérée dans ce volume,

R = la constante des gaz, soit 1,987 calories./g. par degré centigrade,

T = la température absolue 310,1° C (273 + 37,1° température centrale du sujet).

On voit que la valeur de $-\Delta F$ est beaucoup plus influencée par la quantité de substance éliminée que par sa concentration. Pour la totalité des constituants urinaires les auteurs trouvent un changement d'énergie libre $-\Delta F = -1126$ cal./g. (dans ce calcul il est tenu compte des changements d'ionisation).

2° Le travail nécessaire au transport de l'eau s'obtient de la même façon :

$-\Delta F = NRT \ln \frac{N. \text{ plasma}}{N. \text{ urine}}$ calories, où N indique la fraction molaire (1).

Le poids de l'eau dans 1 litre de plasma étant 929,6 g., le nombre de molécules est de 51,6 et la fraction molaire est 0,994. Dans 1 litre d'urine il y a 977 g. d'eau, soit 54,2 molécules et la fraction molaire = 0,986, d'où :

$$-\Delta F = 64,2. RT. \ln \frac{0,994}{0,977} = + 267 \text{ calories./g.}$$

3° S'appuyant sur les travaux de S. BENEDICT et NASH, les auteurs admettent que l'ammoniac urinaire vient de l'urée transformée dans le rein, et à partir des valeurs standard de LEWIS et RANDALL et de celles des *Tables critiques internationales* calculent, compte tenu des concentrations respectives des 2 substances, la variation d'énergie libre liée à la transformation pour l'urine des 24 heures : $-\Delta F = + 155$ calories./g. (2).

(1) BARCROFT calculait le travail rénal de transport de l'eau par la formule $W = NRT \ln \frac{P. \text{ sang}}{P. \text{ urine}}$ ou P = pression de la vapeur d'eau. BORSOOK et WINEGARDE, dans une note (p. 10), considèrent eux-mêmes leur formule comme une approximation de celle de BARCROFT.

(2) La formation de l'ammoniac à partir de l'urée dans le rein n'est plus acceptée aujourd'hui. L'ammoniac est préformé ou vient de la désamination

Au total, pour le travail rénal humain, dans la production de l'urine des 24 heures, on a :

	Quantité de travail — ΔF (cal./g.)
Concentration	— 1.126 calories
Transport de l'eau.....	+ 267 —
Formation de NH^3	+ 155 —
	— 704 calories./g.

Donc le rein doit emprunter à l'organisme un total de 704 cal./g. pour la production d'un litre d'urine contenant environ 10 g. d'azote uréique. soit 0,7 calories par centimètre cube d'urine ou 70 cal./g. par gramme d'azote.

Ces chiffres sont en accord avec les données classiques. Ils conduisent les auteurs à constater que la quantité de travail rénal effectué est si faible par rapport à la consommation d'oxygène, qu'on pourrait penser que cette dernière est due à d'autres causes, « mais — disent-ils — cette hypothèse est à rejeter *en raison des observations faites sur la consommation et la production de chaleur du rein, qui mènent à la conclusion que le travail d'élaboration de l'urine se fait avec un très bas rendement, de l'ordre de 1 %* ».

En somme, BORSOOK se rallie ici à l'opinion de BARCROFT, STRAUB, etc. pour lesquels le rein est la glande qui accomplit le travail le plus coûteux de l'économie en raison de son mauvais rendement. Mais cette notion classique est-elle fondée ? C'est évidemment de la valeur du rendement du travail rénal que dépendra la part prise par le coût de l'élimination uréique dans l'extra-chaleur de l'A. D. S. des protides. Par ailleurs, l'intérêt du problème posé est indiscutable pour la physiologie générale.

Examinons donc les travaux récents exécutés en vue d'établir la dépense d'énergie liée à l'élimination de l'urée.

Pour démontrer le bien-fondé de leur conception, BORSOOK et WINEGARDEN firent des expériences rassemblées dans un deuxième mémoire [31 b]. Elles consistent à suivre l'augmentation du métabolisme basal qui accompagne l'élimination de quantités importantes d'urée, chez des hommes en ayant préalablement ingéré (solutions d'urée à 40 ou 60 %, amenées à 37° C). Les con-

des aminoacides; il n'a rien à voir avec un « travail de sécrétion »; donc, en réalité, le travail rénal total est de — ΔF = — 859 calories et non de — 704 calories./g.

sommations d'oxygène sont mesurées durant des périodes de 5 à 10 minutes, de 30 en 30 minutes après l'ingestion et pendant 3 heures environ. Chaque détermination des échanges est suivie du recueil des urines et du dosage de l'urée par l'uréase. Les auteurs concluent de leurs chiffres que par gramme d'azote uréique éliminé en surplus de l'azote basal, le métabolisme augmente de 6 à 11 cal./kg. ce qui représente un rendement du travail rénal de $\frac{70}{6.000}$ à $\frac{70}{11.000}$, soit 0,6 à 1,1 % (puisque le coût effectif de l'élimination d'un gramme d'azote uréique est de 70 cal./g.).

Cette conclusion est-elle acceptable lorsqu'on examine leurs résultats ?

Considérons le rapport $\frac{\text{Extra-calories par heure}}{\text{Extra-azote par heure}}$, c'est-à-dire les calories libérées par gramme d'azote uréique éliminé pour chaque sujet ; nous voyons qu'il présente des variations importantes d'une période expérimentale à l'autre :

Sujet 1	= R. L. B.	de 10,1 à 13,29 cal.
— 2	= B. B.	— 11,7 à 23 —
— 3	= G. H. P.	— 4,03 à 36 —
— 4	= R. C. H.	— 4 à 9,5 —
— 5	= O. P. J.	— 0 à 19,1 —

Si on fait la moyenne en prenant la totalité de l'extra-chaleur et de l'extra-urée pour chaque sujet, on trouve :

(1)	11,6 cal.
(2)	9,55 —
(3)	7, —
(4)	6,6 —
(5)	9,33 —

Les différences sont donc très grandes à l'intérieur d'une même expérience pour un même sujet et restent importantes quand on considère les moyennes des divers hommes étudiés. Mais il y a plus ; si on examine les variations du métabolisme des hommes n'ayant bu que de l'eau et servant de témoins, on voit qu'elles sont de même ampleur que celles constatées au cours des expériences d'élimination d'urée :

Exemple :

Sujets témoins ne buvant que de l'eau à 37° :

Sujet J. Son métabolisme varie de : $38,4 \times 1,66 \text{ m}^2 = 63,74$ cal./heure, à $44,8 \times 1,66 \text{ m}^2 = 74,36$ cal./heure, soit une variation de + 10 calories d'une mesure à l'autre.

De même, le *sujet R. D. M.* donne comme écart le plus grand entre 2 mesures 4,6 calories, et le *sujet O. P. J.* : 4 calories.

Si on considère maintenant les augmentations maximales de métabolisme au moment des plus grandes éliminations d'urée, on trouve :

Sujet (1) R. L. B. Métabolisme basal : $36,35 \times 1,77 \text{ m}^2 = 64,33$ cal./heure et au moment de la plus grande élimination : 70,18 cal./heure, soit + 6,11 calories.

Sujet (3) G. H. P. Métabolisme de base : 80 cal./heure et au moment de l'excrétion maximale : 83,60 cal./heure, soit + 3,6 calories.

Sujet (4) R. C. H. Métabolisme de base : 68,58 cal./heure et au moment de l'excrétion maximale : 72,39 cal./heure, soit + 3,81 calories.

Sujet (5) O. P. J. Métabolisme de base : 76,50 cal./heure et au moment d'une élimination d'urée de 0,765 g. 76,31 cal./heure, soit — 0,2 calories par heure, avec une élimination de 1,48 g. d'urée : 94,1 cal./heure soit + 17,6 calories.

D'une mesure à l'autre les écarts de métabolisme basal peuvent donc être plus grands chez les témoins que ne le sont les augmentations constatées au moment des fortes éliminations d'urée chez les sujets en expérience.

C'est pourtant sur ces résultats que s'appuient BORSOOK et WINEGARDEN pour conclure que « l'énergie consommée par le rein humain dans la production d'urine est de 6 à 11 cal./kg. par gramme d'azote uréique excrété ; le rein normal considéré comme une machine chimique possède une grande capacité de travail, mais l'accomplit avec un rendement qui probablement ne dépasse pas 1 à 2 % ». Cette conclusion devait les amener à publier un troisième mémoire : *On the specific dynamic action of protein* [32], où ils exposent une théorie selon laquelle 25 à 60 % de l'A. D. S. des protides sont imputables au travail rénal d'élimination de l'extra-urée.

Nous avons vu le peu de crédit qu'il fallait accorder aux expériences qui servent de base à cette évaluation. D'ailleurs, en 1936, BORSOOK [C.] lui-même attribuait au coût du travail rénal de sécrétion une valeur incomparablement plus faible que ne l'indiquait son travail expérimental : 1 à 2 calories au plus par gramme d'azote ; dès lors le pourcentage revenant au travail rénal dans l'A. D. S. totale n'est plus que de 4 à 12 %. Ce changement d'opinion des auteurs américains est dû aux expériences faites entre temps par Dock [58]. Qu'apportent donc ces recherches pour avoir fait abandonner à BORSOOK sa conviction primitive ?

Dock fait à des rats, dans un premier temps, une néphrectomie unilatérale ; puis il attend 3 semaines pour que soient terminés les phénomènes d'hypertrophie compensatrice. Les rats opérés sont divisés en deux lots aussi identiques que possible (poids, âge, etc.). Le premier reçoit du glucose en injection, le second de l'urée. On mesure le lendemain le métabolisme basal sous anesthésie au « barbital » ; puis on incise le flanc gauche. Par une pince à demeure, on écrase le pédicule rénal pour supprimer la consommation d'oxygène de la glande et on mesure à nouveau le métabolisme de base. La différence entre les deux valeurs du métabolisme donne la consommation d'énergie du rein. La différence entre les quantités d'urée éliminées et les consommations d'oxygène du rein pour les 2 groupes permet de calculer le rendement du travail rénal.

L'auteur lui-même écrit : « Une telle méthode qui consiste à obtenir le métabolisme du rein par différence alors que cet organe ne fait que 5 à 10 % du métabolisme total, ne peut prétendre à une grande exactitude. » En effet, toute erreur sur les échanges totaux du rat va grever considérablement la valeur du chiffre d'oxygène attribué au travail rénal.

Dock trouve, par exemple, pour les rats ayant reçu du glucose, une consommation de $3,99 \text{ cm}^3$ d'oxygène par animal et par minute ; les échanges tombent à $3,781 \text{ cm}^3$ après exclusion du rein. La différence, $0,209 \text{ cm}^3$, représente la consommation du rein par minute. Supposons qu'une erreur de $\pm 0,1 \text{ cm}^3$ soit faite sur la mesure d'un des deux métabolismes, c'est-à-dire une erreur de $\pm 2,5 \%$ sur le métabolisme de base, ce qui est excellent si l'on considère la technique employée (1). La répercussion de cet

(1) La lecture de l'oxygène consommé est faite sur une seringue de LUER servant de spiromètre.

écart, minime en apparence, sera considérable sur le calcul de la consommation d'oxygène du rein : au lieu de $0,209 \text{ cm}^3$ nous aurons soit $0,109 \text{ cm}^3$, soit $0,309 \text{ cm}^3$ d'oxygène par minute, c'est-à-dire une erreur de $\pm 47 \%$. Une faute analogue est également possible pour les animaux ayant reçu de l'urée ; si elle est de sens contraire à celle faite sur les témoins, le calcul du coût du travail rénal n'a plus de sens. On voit avec quelle prudence il faut accepter les résultats de Dock qu'il résume ainsi : lorsque l'élimination d'urée est multipliée par 56, la consommation d'oxygène est multipliée par 1,22. Quand le travail osmotique du rein est de 1 calorie, la consommation d'extra-oxygène correspond à 5 calories ; c'est-à-dire que le rendement du travail est de 20 %. Dock conclut que le travail du rein ne peut expliquer que 1 à 4 % de l'extra-chaleur dans l'A. D. S. des protides.

A la critique essentielle faite plus haut s'ajoute encore que les mesures du métabolisme de Dock sont faites sous anesthésie générale au barbital, pouvant parfois durer 4 heures. Les conclusions de l'auteur ne peuvent donc nous convaincre que le rendement du travail rénal n'est que de 20 %.

Des expériences du type de celles de BOROOK et WINEGARDEN ont été reprises plus récemment sur l'homme par EATON, CORDILL et GOUAUX [63]. Pour eux, l'élimination d'urée ingérée ne modifie en rien les échanges. Leur technique est peut-être meilleure que celle de leurs devanciers, mais leurs travaux n'en sont pas plus probants. Les écarts entre deux mesures de métabolisme basal chez un même sujet, bien que ne dépassant pas la valeur normalement admise de $\pm 6 \%$, seraient de nature à masquer une extra-chaleur de 6 à 8 calories par gramme d'extra-azote uréique éliminé, valeurs de l'ordre de celles invoquées par BOROOK. En effet, les variations entre deux mesures normales peuvent atteindre pour une durée de 4 heures 12 à 16 calories. Pour cette même durée, les éliminations d'extra-urée chez les sujets qui en ont ingéré sont voisines de 2 g.

Enfin, c'est encore au même *modus operandi* qu'a eu recours en 1936 M^{lle} RAJZMAN [134] dans le laboratoire de TERROINE. Les recherches sont faites sur le lapin, le rat et l'homme.

Il est évidemment impossible d'utiliser les recherches faites sur le rat, l'auteur signalant des écarts du métabolisme de base inclus dans les limites extrêmes suivantes : 6,1 à 8,1 calories par kg./heure, soit une variation de $\pm 14 \%$ autour de la moyenne. Aussi l'auteur s'est-elle contentée de faire des moyennes, four-

nies par les témoins d'une part, les sujets recevant l'urée d'autre part. Dans le cas présent, la méthode n'est pas recevable ; si l'écart prévisible imputable à l'élimination d'urée est de 6 à 8 % au plus, on ne peut prendre comme témoins des sujets dont le métabolisme peut varier de 14 %. Chez le lapin, l'auteur trouve des chiffres plus serrés et ne voit pas d'augmentation de calorification au cours de l'élimination d'urée. Restent les expériences pratiquées sur l'homme ; il ingère du bœuf bouilli et l'on pratique simultanément les mesures de métabolisme basal et des dosages d'urée urinaire durant la période post-prandiale. Ces expériences ne peuvent être retenues. L'auteur indique en effet que le sujet utilisé, homme de 24 ans pesant 79 kg., était un sujet parfaitement normal ; or son métabolisme basal n'était que de 58 à 62 calories par kg./heure, soit 1.440 calories par 24 heures, « valeur très voisine de la donnée classique », dit-elle. Cette « donnée classique » ne peut pas concerner un sujet de cet âge pesant 79 kg., mais 60 kg., comme on peut s'en assurer, si l'on n'a pas l'habitude de ces mesures, en se référant aux tables ou données numériques de BENEDICT et HARRIS, DU BOIS, ou BOOTHBY et SANDIFORD. Un sujet « normal » de 24 ans, pesant 80 kg., ayant par suite une taille voisine de 1 m. 75, produit à $\pm 6\%$ près, dans les conditions du métabolisme de base, 1.860 calories par 24 heures. Nous savons qu'une valeur inférieure de 25 % à ce chiffre concerne un malade, ou révèle des insuffisances expérimentales qui ne permettent pas de discuter avec profit les résultats obtenus.

La revue des travaux faits dans l'espoir d'évaluer le rendement du travail rénal à partir de l'augmentation du métabolisme basal qui accompagnerait éventuellement l'élimination d'extra-urée conduit à une seule conclusion : le problème est insoluble si on l'aborde par une telle technique. D'éventuelles augmentations de consommation d'énergie du rein sont noyées dans les variations normales de la valeur du métabolisme total dont elles ne font qu'un minime pourcentage. Etant donnés les faibles débits uréiques réalisés dans ces expériences (1 g. par heure d'extra-azote uréique), les variations normales du métabolisme de base d'un homme, même si on le mesure avec précautions, pourront parfaitement masquer des augmentations atteignant 5 calories par gramme d'azote uréique.

La question reste donc posée, et il faut l'aborder par d'autres voies. La grande consommation d'oxygène du rein normal reste le seul argument invoqué en faveur d'un mauvais rendement du

travail de sécrétion. BORSOOK et WINEGARDEN avaient eux-mêmes senti que cet argument était faible, puisqu'ils disaient dans leur premier mémoire : « Cette consommation d'oxygène pourrait n'avoir pas affaire avec le travail osmotique. La grande teneur en ferments du rein, plus grande que celle d'aucun autre organe, à l'exception du foie, rendrait cette vue acceptable. »

De même REIN, en 1936 (1), calculant pour les deux reins de l'homme une production journalière de chaleur variant de 60 à 180 cal./kg., écrit : « Une faible partie de l'énergie totale utilisée par le rein apparaîtrait sous forme de travail osmotique extérieur ; une partie plus importante serait transformée en chaleur au cours de processus accessoires se passant dans l'organisme. »

Mais ni les uns ni les autres de ces auteurs ne se sont arrêtés à cette idée ; nous avons vu que BORSOOK et WINEGARDEN admettaient, en 1931, sur la foi de leurs expériences un rendement de 1 % du travail rénal, puis de 20 % en 1936 ; quant à REIN (*loc. cit.*), il conclut ainsi : « La très grande consommation d'oxygène du rein, rapprochée de sa notable production de chaleur et du faible effet utile de l'énergie consommée, conduit à écarter l'idée que l'élimination d'urine se ferait par filtration et diffusion ; pour l'accomplissement du travail rénal, une très notable consommation d'énergie dans l'organe lui-même est au contraire nécessaire. »

On voit quelle est aux yeux des physiologistes l'importance de cette question du rendement du travail rénal, puisque la valeur du rendement qu'ils admettent peut les conduire, suivant les cas, à accepter ou rejeter la théorie de la sécrétion urinaire de la filtration-résorption assez généralement acceptée depuis CUSHNY.

Rien ne prouve que l'importante consommation d'énergie du rein soit liée à son travail de sécrétion. On peut l'expliquer par les activités métaboliques multiples dont il est le siège : désamination oxydative, transamination, synthèse d'acide hippurique etc., qui ne sont liées en rien à l'élimination de l'urine. La respiration élémentaire de coupes de corticale rénale étudiées selon WARBURG montre que ce tissu consomme d'importantes quantités d'oxygène sans que dans ce cas, pas plus que dans celui de la rétine isolée par exemple, on puisse invoquer une activité sécrétoire.

(1) Hermann REIN, *Physiologie des Menschen*. Berlin, 1936, chap. VIII : Physiologie der Niere.

D'autre part, on ne trouve de rendements de 1 % dans aucun type de travaux physiologiques. Le chiffre de 20 % adopté par Dock, puis par Borsook, ne s'appuie pas sur des valeurs expérimentales acceptables. L'admettre parce qu'il serait voisin du rendement du travail musculaire nous semble un argument futile et qui ne s'impose nullement à l'esprit.

Ce dont nous avons besoin pour résoudre le problème posé, c'est, on le voit, d'expériences échappant à la critique et mettant en œuvre un principe différent. La consommation d'oxygène du rein devra y être atteinte par une mesure directe et non par différence ; il va de soi que l'emploi d'hypnotiques ou d'anesthésiques généraux doit être proscrit de ces recherches. C'est dans cet esprit qu'ont été entrepris les travaux de VAN SLYKE et de son école.

VAN SLYKE, RHOADS, HILLER et ALVING [166] ont introduit dans l'étude physiologique du rein des techniques nouvelles dont l'ingéniosité ne le cède qu'à l'élégance. Elles permettent la mesure du débit sanguin rénal, de la consommation d'oxygène, et le calcul du travail rénal. Les chiens ne sont pas anesthésiés et les prises de sang sont faites par simple ponction transcutanée des vaisseaux, le rein et son pédicule ayant été rendus accessibles par une intervention chirurgicale antérieure dont les animaux sont complètement remis. Un des reins a été enlevé, l'autre placé sous la peau selon la technique de RHOADS. On peut alors établir *directement* par détermination du débit sanguin, dosage des gaz du sang artériel et veineux la consommation d'oxygène de la glande, et par analyse de l'urine la grandeur de la sécrétion : on a donc à chaque instant le rapport entre le travail et la grandeur des échanges du rein. Quelles sont les conclusions des auteurs en rapport avec le problème qui nous occupe ici ?

- 1° Le pourcentage d'urée enlevé au sang est le même quel que soit le débit sanguin pour une même urémie.
- 2° La quantité d'oxygène consommé augmente avec le débit du sang.
- 3° Si on ingère de l'urée à l'animal, le débit sanguin ne variant pas, l'oxygène consommé par le rein ne change pas alors que la quantité d'urée débitée peut être 10 fois plus grande.

Les valeurs moyennes trouvées sont les suivantes :

Chien ayant un seul rein :

4 cm ³ 4	d'oxygène pour le rein par min. avec une élimin. d'urée = x
4 cm ³ 7	— — — — — = 10x

Chien ayant deux reins :

5 cm ³ 8	— — — — — = x
4 cm ³ 6	— — — — — = 10x

Le nombre des expériences apportées par VAN SLYKE et ses collaborateurs pour chiffrer le rendement du travail rénal est petit — ce qui se conçoit vu leur difficulté — mais nul doute que la technique employée soit la seule utilisable à l'heure actuelle. Pour notre part, nous attachons plus d'importance à une seule de leurs expériences qu'à toutes celles de leurs devanciers. Prenons comme exemple celle sur le chien CO : cet animal à jeun élimine l'urée avec un débit horaire de 68, 135, 175, 112 mg. d'azote uréique, les consommations d'oxygène correspondantes du rein étant 348, 325, 400, 248 cm³.

Lorsque l'animal a reçu de l'urée, les débits horaires deviennent 1.224, 2.640, 1.320 mg. d'azote uréique et les consommations d'oxygène des mêmes périodes : 227, 328, 561 cm³.

Ces chiffres sont suffisamment démonstratifs pour que nous acceptions sans réserves les conclusions des auteurs : « On n'a pu trouver aucune relation entre le débit sanguin rénal ou la consommation d'oxygène et le travail rénal pour excréter l'eau et l'urée à des vitesses variant dans de grandes proportions. Il apparaît que *ni le travail d'excrétion, ni les processus qui sont en rapport avec lui, ne contrôlent la consommation d'oxygène qui doit être gouvernée par les besoins d'énergie des processus non excrétoires de cet organe.* » Evidemment, VAN SLYKE n'a jamais pensé que le travail osmotique ne coûte rien, mais que le rendement en étant très bon, la faible consommation d'oxygène qu'il entraîne se trouve noyée dans la consommation totale de la glande. « La plus grande partie de l'énergie libérée — dit-il — doit être utilisée par le rein pour des besoins cellulaires internes sans rapports avec le travail d'excrétion. Il y a donc ici un contraste complet entre le rein et le muscle. »

Un excellent rendement du travail rénal est-il difficile à accepter ? Non, s'il était prouvé, comme l'admet VAN SLYKE, que les mécanismes intimes intervenant dans la sécrétion de l'urée ne mettent en jeu que des forces physiques (filtration, diffusion), des processus thermodynamiquement réversibles. Outre les tra-

vaux de VAN SLYKE, ceux de CUSHNY, RICHARDS et Homer SMITH sont en faveur de cette conception qui trouve un appoint d'une grande valeur théorique dans les publications de DOMBROVSKI.

Dans deux notes présentées à l'Académie des Sciences par Jean PERRIN en 1925, DOMBROVSKI [59 ; 60] expose que la sécrétion d'urée dans le rein se fait par un processus de diffusion astatique généralisée. Comme ces recherches sont peu connues des physiologistes, nous nous y étendrons un peu.

La diffusion astatique généralisée est celle qui a lieu quand une substance en solution traverse les parois d'un tube parcouru par un courant de convection lent et de vitesse uniforme. Le tube est plongé dans la solution jusqu'à une certaine hauteur. Dès que la veine liquide circulant à l'intérieur du tube étroit entre dans la portion de ce tube qui plonge dans la solution extérieure de concentration constante, elle se sature progressivement de la substance diffusible, de l'extérieur vers l'intérieur. En raison des différences de concentration réalisées entre le haut et le bas du tube, on a un courant de diffusion secondaire inverse du courant de convection. Au bout d'un certain temps s'établit un régime permanent de concentration, pendant lequel on a constamment même concentration dans une tranche du tube, car la quantité de substance reçue en aval du courant de convection est égale à la quantité de substance envoyée en amont avec le flux secondaire.

DOMBROWSKI calcule la quantité de substance qui à chaque instant pénètre dans une tranche élémentaire. Cette quantité est fonction de la force de convection et de la diffusion latérale. Si la vitesse du liquide est uniforme, on aboutit à l'équation de diffusion généralisée de SMOLUCHOWSKY pour le mouvement brownien soumis à l'action d'une force extérieure.

Ceci posé, DOMBROWSKI étudie le cas de la diffusion dans les tubes coaxiaux dont le plus extérieur contient une solution de concentration constante, les autres étant traversés par un courant de convection du solvant ; il donne l'équation de la diffusion généralisée pour un tel système fonctionnant un temps suffisamment long, la concentration extérieure étant prise pour unité. On obtient la concentration exponentielle croissante en aval du courant de convection.

« C'est ainsi, dit DOMBROWSKI, qu'un phénomène astatique — diffusion latérale dans un courant de convection — donne

lieu à un état statique : équilibre stationnaire de concentration. *Il s'établit un régime permanent de concentration dans une veine de liquide en mouvement dans les conditions considérées.* Le libre jeu de ces conditions variables (concentration, vitesse de convection, débit) établit sans saut brusque, mais d'une façon continue, une suite d'états d'équilibre de concentration. L'étude de ces régimes permanents est particulièrement importante dans le domaine physiologique. »

Ces considérations préalables ont permis à l'auteur d'établir, dans un second travail, la théorie du « diffusiomètre à courant de convection » dont le rein ne fait que reproduire les conditions de travail.

Un faisceau de tubes coaxiaux à parois perméables est entouré sur un espace limité d'un réservoir chargé de la solution mère à concentration constante, le solvant étant en mouvement à l'intérieur des tubes. DOMBROWSKI [60] démontre que l'équation de diffusion généralisée est alors :

$$\frac{\partial (C - c)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 (C - c)}{\partial x^2} + r \frac{\partial (C - c)}{\partial x}$$

où C est la concentration dans un tube extérieur, c la concentration dans le tube axial, D le coefficient de diffusion.

A partir de cette formule, DOMBROWSKI calcule ce qui se passe dans deux cas particuliers :

a) *Celui où la concentration C est constante* le long de toute la paroi du tube axial ; on aboutit à la loi suivante :

I. Si, avec des concentrations constantes de la solution mère, l'appareil débite la substance à des concentrations variables, le débit est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration du liquide qui s'écoule.

b) *Cas où la concentration C est variable*, la vitesse du courant de convection étant réglée de sorte que la concentration à un niveau quelconque du tube axial soit constante. Dans ce cas on a la loi :

II. Si l'appareil débite la substance diffusée à une concentration constante, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration variable de la solution mère.

De ces deux cas particuliers, on tire la loi générale

III. Pour le libre jeu des quantités simultanément variables (concentration C de la source mère, concentration c du liquide

éliminé et débit $\mathcal{O}$), le débit de la substance $\mathcal{O}$ varie en proportion directe du carré de la concentration C et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration c .

$$\frac{C}{\sqrt{\mathcal{O}} \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c}}} = K$$

On pourrait se demander pourquoi nous rapportons ici avec quelque détail ces acquisitions de DOMBROWSKI qui se présentent à première vue comme du domaine de la physique pure. En fait, c'est parce qu'elles ont permis à l'auteur de formuler une théorie nouvelle du fonctionnement rénal, qui présente pour nous l'avantage de faire comprendre comment — ainsi que nous l'avons soutenu — le rein pourrait accomplir avec un rendement excellent un *travail de concentration sans consommation notable d'une énergie de sécrétion*.

« Les lois I, II et III, dit DOMBROWSKI, ont été trouvées expérimentalement par AMBARD et ses élèves pour la sécrétion rénale de l'urée, mais on n'en avait pas trouvé d'explication. Or, il est clair, d'après le travail actuel, que ces lois sont *l'expression d'un phénomène physique se passant au sein des reins* : régime permanent de concentration dans un courant de convection, pouvant s'établir aussi bien par diffusion latérale dans un milieu en mouvement que par absorption latérale du solvant de la solution qui circule dans les canalicules rénaux. »

Les expériences de VAN SLYKE montrant l'indépendance de la consommation d'oxygène et de la sécrétion de l'urée, n'ont dès lors plus rien qui puisse nous étonner. Le travail rénal doit se faire avec un excellent rendement et il devient inutile de faire intervenir le coût de l'élimination de l'extra-urée (de l'ordre de 0,07 calorie par gramme d'azote uréique) dans les phénomènes pratiquement responsables de la production d'extra-chaleur dans l'A. D. S. des protides.



CHAPITRE IV

Théories proposées pour expliquer l'A. D. S. des Protides.

Examen critique de leurs bases expérimentales.

Les conceptions de M. RUBNER ont été exposées dans le premier chapitre de ce travail ; elles sont à l'origine des deux grands groupes de théories proposées depuis pour expliquer l'action dynamique spécifique des protides :

1^o celles qui voient dans les réactions oxydatives liées au métabolisme du chaînon azoté l'origine de l'extra-chaleur. Ici, les auteurs n'ont fait qu'adopter l'idée fondamentale de RUBNER, soit pour en démontrer le bien-fondé, soit pour la généraliser ;

2^o celles qui admettent avec RUBNER que le glucose est l'aliment cellulaire préférentiel et attribuent au coût de la transformation en glucose des restes désaminés l'origine de l'A. D. S. Ici, l'explication du mécanisme d'apparition de l'extra-chaleur est originale, distincte des conceptions de RUBNER.

Si nous donnons dans ce chapitre une certaine extension à l'exposé des théories de plusieurs physiologistes, à la discussion des expériences sur lesquelles ces opinions reposent, ce n'est pas pour la satisfaction stérile de faire œuvre critique. Si les nombreux travaux faits sur l'A. D. S. des protides avaient été de signification claire et univoque, l'éclosion à une même époque de tant de théories inconciliables n'eût pas été possible. Ce travail de révision était indispensable et devait nous conduire à remettre en question les conceptions mêmes de RUBNER, bases de toutes ces théories.

I. — Extension de la théorie de Rubner : conceptions de Terroine et Bonnet.

C'est dans leur Mémoire de 1929 [R.] que TERROINE et BONNET ont donné l'exposé le plus clair et le plus complet de leur doctrine. Elle peut se résumer ainsi :

Il y a des réactions d'oxydation qui ne peuvent libérer que de la chaleur. « Un corps ou un groupe étroit de corps, glucose et dérivés très proches, peut seul libérer par oxydation l'énergie utilisable pour le travail cellulaire. Toute autre oxydation ne fournira jamais que de la chaleur, laquelle ne pourra être utilisée que dans le cas de l'homéotherme dont la marge de thermogenèse est découverte, mais est nécessairement perdue par le poïkilotherme. Au cours des transformations des lipides et protides en glucides, toutes les réactions qui peuvent intervenir libèrent uniquement de la chaleur, chaleur perdue aussi bien s'il y a formation de matière, comme c'est le cas dans la croissance, que s'il y a ultérieurement utilisation de la matière formée pour des travaux cellulaires, et c'est le cas de l'A. D. S. » Pour le cas des protides TERROINE et BONNET écrivent : « Pour nous c'est au contraire au cours de l'ensemble des réactions qui aboutissent à la libération de l'azote et à son rejet, que se fait la perte d'énergie, perte dans laquelle la transformation de la chaîne ternaire n'a rien ou peu de chose à voir » (p. 270), et plus loin : « ainsi, qu'il s'agisse d'homéothermes ou de poïkilothermes, quel que soit l'acide aminé métabolisé, la quantité d'extra-chaleur, rapportée à l'azote aminé, est toujours la même et voisine de 8,4 calories par gramme d'azote... c'est au métabolisme de l'azote qu'il faut rapporter la responsabilité de la production d'extra-chaleur qu'est l'A. D. S. » (p. 290).

Il est inutile de souligner à quel point ces conceptions épousent celles de RUBNER, jusqu'à la valeur même de la perte d'énergie par gramme d'azote que cet auteur fixait, suivant le cas, de 7,6 à 8 calories et que TERROINE et BONNET égalent à 8,4 calories. Mais l'intérêt de leur théorie vient de ce qu'elle est beaucoup plus précise et plus générale que celle de RUBNER.

Plus précise en ce qui concerne le mécanisme de la production d'extra-chaleur « qui est nécessairement la conséquence d'un processus commun à tous les acides aminés, c'est-à-dire au métabolisme de l'azote, soit la seule désamination, soit la série des réactions conduisant à l'urée, soit les deux ».

Plus générale, car la valeur de 8 calories concerne non seulement les albumines, mais les divers aminoacides, et cette perte d'énergie a lieu, non seulement chez les homéothermes placés à la neutralité thermique et chez les poïkilothermes, mais encore au cours des processus d'utilisation de l'énergie des protides par tous les êtres vivants : moisissures, graines, etc. Huit calories par gramme d'azote correspondent à la quantité d'énergie inutilisable par tous les êtres vivants.

Sur quelles expériences les auteurs se sont-ils basés pour édifier une théorie ayant un tel caractère de généralité ? Sur un ensemble de travaux faits par eux et leurs collaborateurs, dont la cohésion impressionnante aurait dû emporter la conviction et qui, s'ils avaient été confirmés, rendaient inutile toute recherche ultérieure sur le mécanisme de l'A. D. S. Mais ces travaux résistent-ils à l'examen ?

I. — PREMIÈRE CATÉGORIE DE PREUVES.

L'extra-chaleur que fournissent les protides par gramme d'azote est constante dans tous les processus d'utilisation de ces composés par les êtres vivants.

Cette première affirmation de TERROINE et BONNET est basée sur les faits suivants :

- a) tous les acides aminés, la glucosamine, l'asparagine, la peptone, sont utilisés par les moisissures avec le même rendement, c'est-à-dire avec la même perte d'énergie ;
- b) tous les acides monoaminés augmentent le métabolisme des poïkilothermes de 8,4 calories par gramme d'azote aminé « ingéré » par l'animal ; les aminoacides cycliques l'augmentent de 9 calories ;
- c) chez l'homéotherme, l'alanine et le glyocolle ont une A. D. S. de 8 calories par gramme d'azote.

Examinons ces trois catégories de faits expérimentaux.

a) *Le rendement des protides dans la croissance des moisissures.*
— TERROINE, BONNET, TRAUTMANN et JACQUOT [160] trouvent, en cultivant l'*Aspergillus* sur des milieux où la source azotée est constituée par l'un des aminoacides suivants : glyocolle, alanine, valine, leucine, acide glutamique, que le rendement énergétique brut est de 39 %. C'est-à-dire que pour la synthèse d'une quantité de mycélium ayant une chaleur de combustion de

39 calories, il faut utiliser 100 calories des aminoacides cités. Il en est de même pour la glucosamine et l'asparagine. Avec le glucose, au contraire, le rendement est de 58 % dans les conditions expérimentales choisies, c'est-à-dire que 100 calories de glucose permettent la synthèse de 58 calories de mycélium.

Si nous calculons la perte de rendement par rapport au glucose selon le procédé même de TERROINE et BONNET (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, vol. XII, 1930), nous voyons qu'il faut fournir pour faire

100 calories de mycélium : $\frac{100 \times 100}{58} = 172$ calories de glu-

cose, et pour les acides aminés : $\frac{100 \times 100}{39} = 256$ calories

d'acides aminés. La différence de $256 - 172 = 84$ calories correspond, d'après les auteurs, aux réactions exothermiques en rapport avec le métabolisme du chaînon azoté, inutilisables pour la croissance de l'*Aspergillus* comme pour les travaux cellulaires de l'homéotherme.

Calculons la quantité d'azote aminé contenue dans le poids des divers aminoacides dont la combustion libère 256 calories :

Pour le glycocolle, 256 calories correspondent à 15,2 g. d'azote	
Pour l'alanine	— — — 8,96 —
Pour la valine	— — — 5,12 —
Pour la leucine	— — — 4,30 —

soit pour les cas extrêmes, une perte de :

$\left(\frac{84}{15,2}\right) = 5,5$ calories par gramme d'azote du glycocolle,

$\left(\frac{84}{4,3}\right) = 19,5$ calories par gramme d'azote de la leucine. Si nous rapportons la perte d'énergie au gramme de carbone nous verrions qu'elle est de 3,15 calories pour le glycocolle et de 3,8 calories pour la leucine.

Conclusions : Les résultats expérimentaux de TERROINE et de ses élèves sur le rendement de la croissance de l'Aspergillus ne montraient donc aucune constance de la perte d'énergie par gramme d'azote ; ils étaient beaucoup plus en faveur d'une théorie attribuant cette perte au sort des chaînes carbonées.

b) *L'action dynamique spécifique des aminoacides chez les poikilothermes.* — Quelques-unes des critiques que soulèvent les

expériences de BONNET [26], puis de TERROINE et BONNET [161] sur la grenouille, ont été exposées par AUBEL et SCHAEFFER en 1932 [B.]. Nous les rappellerons brièvement ici en y ajoutant quelques objections nouvelles non moins importantes.

Laissons de côté le premier mémoire de BONNET où l'A. D. S. est exprimée en % d'augmentation des échanges basaux et où l'ingestion de viande donne constamment la valeur classique de + 30 à + 35 %, alors que les variations du métabolisme dans les expériences témoins sont de 30 à 50 %. Examinons seulement le mémoire fondamental de TERROINE et BONNET (1926). Ici la totalité de l'extra-oxygène consommé est mesurée au cours des 5 jours que dure l'expérience après ingestion d'acide aminé par la grenouille. Chez tous les animaux, pour tous les acides aminés à chaîne droite étudiés, les auteurs trouvent une A. D. S. remarquablement constante de 8,4 calories par gramme d'azote « ingéré », et de 9 à 10 calories pour les acides aminés à noyaux aromatiques.

1° Il n'y a pas eu de contrôle de la résorption. Il est facile, en opérant dans les conditions même des auteurs, de constater que pour les acides aminés insolubles type leucine, cystine, tyrosine, une proportion importante du corps ingéré se retrouve dans les fèces (voir B., p. 22). Encore que cette objection soit grave, il en est de plus sérieuses.

2° *Pour toutes les grenouilles* ayant reçu une quantité d'acide aminé correspondant à 14 mg. d'azote aminé on trouve, pour les 5 jours d'expérience, un extra-oxygène total de 28,9 cm³ en moyenne (valeurs extrêmes 28 et 29,3 cm³) pour les acides à chaîne droite, et de 32 à 35,4 cm³ pour l'histidine, le tryptophane, la phénylalanine et la tyrosine. On s'étonne, quand on connaît les difficultés que présentent et l'obtention de métabolismes constants chez la grenouille si on ne prend pas des dispositions particulières (obscurité, basse température, petites cages grillagées de contention), et l'obtention de quotients respiratoires à signification métabolique, que les auteurs aient pu aboutir à des résultats aussi cohérents avec leur mode opératoire (1).

3° Mais admettons ces chiffres et constatons simplement que pour passer de l'oxygène consommé aux calories correspondantes, les auteurs ont adopté le coefficient thermique des protéides,

(1) Voir à ce sujet les recherches faites à l'Institut de Physiologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg par DONTCHEFF et KAYSER [61 et 62].

soit 4,261 calories./g. par centimètre cube d'oxygène dans tous les cas : C'est avec ce coefficient thermique qu'ils obtiennent 8,4 calories par gramme d'azote aminé.

Ce calcul est absolument inacceptable. Il faut évidemment prendre pour chaque acide aminé le coefficient thermique qui correspond à sa combustion totale (déduction faite de l'urée) et non celui de la combustion totale d'un protéide. Dans le cas de la *lysine*, par exemple, le calcul fait par TERROINE et BONNET est le suivant :

En 5 jours la grenouille à jeun consomme 60,68 cm³ de O² qui correspondent à 4,335 (1) × 60,68 = 263 calories./g. On lui donne 73 mg. de lysine, soit 14 mg. d'azote aminé, elle consomme alors 89,87 cm³ d'O² qui correspondent à 4,261 (1) × 89,87 = 382,9 calories./g.

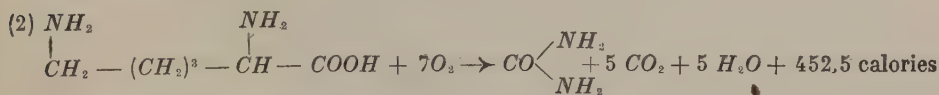
L'extra-chaleur de l'A. D. S. = 119,9 calories./g., soit par milligramme d'azote 8,5 calories./g. et par gramme 8,5 cal./kg.

Le calcul *correct* est le suivant :

Si 73 mg. de lysine sont totalement oxydés, comme le supposent les auteurs, on a consommation de 78,4 cm³ d'O² et libération de 226 calories./g. (coeff. thermique 2,88 au lieu de 4,261) (2); l'animal ayant consommé un total de 89,87 cm³ de O², la différence 89,87 — 78,4 = 11,4 a servi à oxyder les réserves et correspond à 4,335 × 11,4 = 49,4 calories./g.

L'animal a donc produit un total de : 226 + 49,4 = 275,4 calories et l'extra-chaleur est de 275,4 — 263 = 12,4 calories./g. soit 0,88 cal. kg. par gramme d'azote au lieu des 8,5 trouvées par les auteurs. Avec la plupart des aminoacides expérimentés l'erreur faite est moins grande, le coefficient thermique étant voisin de 4,6 ; avec l'alanine par exemple on a 10,3 calories par gramme d'azote au lieu de 8,4.

(1) 4,335 est le coefficient thermique de O² pour les graisses et 4,261 pour les protéides.



Chaleur de combustion d'une molécule de lysine = 604,3 cal.

Dans l'organisme urée soustraite = 452,5 cal.

Volume d'oxygène employé 22,4 × 7 = 156,8 lit.

d'où coefficient thermique de l'oxygène = $\frac{452,5}{156,8} = 2,88 \text{ cal./kg.}$

Conclusion : Ici encore, même si on accordait quelque valeur aux résultats expérimentaux de TERROINE et BONNET, les auteurs auraient simplement mis en évidence une remarquable constance pour l'extra-oxygène consommé dans tous les cas, *n'entraînant nullement une constance de l'A. D. S. par gramme d'azote, puisque les calculs corrects donnent des valeurs allant de 0,88 calories à 10,3 calories.*

c) *L'action dynamique spécifique des aminoacides chez les homéothermes.* — TERROINE et BONNET n'ont donné que trois expériences concernant l'A. D. S. de l'alanine et du glyocolle chez le lapin. Ils trouvent, conformément à leur théorie, une A. D. S. de 7,99 calories par gramme d'azote pour l'alanine injectée (racémique ? droite ?), de 8,04 et 8,34 calories pour le glyocolle. La manifestation de l'A. D. S. ne dure, selon les auteurs, que 5 heures.

La longue pratique que nous avons de ces mesures nous permet de soutenir qu'avec des doses aussi importantes que 16 g. de glyocolle et 19 g. d'alanine, l'action dynamique spécifique n'est jamais terminée après un temps aussi court, et nous affirmons que *sa constance par gramme d'azote ne se retrouve pas plus chez le lapin avec ces aminoacides que chez les moisissures ou les grenouilles.* Les nombreuses expériences que nous avons faites sur le lapin et dont quelques-unes ont été publiées (LE BRETON et SCHAEFFER) [147, 147 bis], étayent cette affirmation.

II. — DEUXIÈME CATÉGORIE DE PREUVES.

On a vu que pour TERROINE et ses élèves les opérations liées au détachement du chaînon azoté de la molécule des divers aminoacides et à son métabolisme ultérieur étaient seules responsables de l'A. D. S. AUBEL ayant objecté — ce que nous aurons à examiner plus loin — que la désamination et la formation d'urée étaient des réactions exothermiques ne pouvant expliquer l'apparition d'extra-chaleur liée selon lui à des processus endothermiques, TERROINE et BONNET ont répondu qu'il existait au contraire toute une série d'oxydations susceptibles de livrer simplement de l'extra-chaleur parce que du type « oxydatives ». Pour démontrer le bien-fondé de cette affirmation, ils ont tenté de trouver des corps susceptibles d'être oxydés en livrant, sous forme d'extra-chaleur, chez l'homéotherme placé à la neutralité thermique, la totalité de leur énergie chimique.

« Les faits les plus significatifs, disent TERROINE et BONNET (1929 [R.], p. 274), sont incontestablement ceux relatifs à la possibilité d'utilisation de l'alcool éthylique par les homéothermes. Lorsque l'alcool est ingéré par un sujet placé à la neutralité thermique, il y a production d'extra-chaleur en quantité correspondant *exactement* à la combustion complète de l'alcool ingéré. » Ce fait était pour eux prouvé par leurs expériences de 1928 [162], où avec 2 méthodes distinctes de détermination des échanges, chez 3 espèces différentes, l'A. D. S. était de 100 % des calories de l'alcool oxydé dans l'organisme. Dès 1933 [146], nous avons démontré que ces expériences étaient erronées, que conformément à l'opinion de bien des physiologistes l'alcool n'avait pas d'action dynamique spécifique; les recherches étendues de LE BRETON [104] ont définitivement prouvé que l'alcool ne présente aucune A. D. S., que son oxydation n'est à l'origine d'aucune extra-chaleur, que ce corps est totalement utilisé pour les travaux cellulaires.

Ce n'est donc pas en se basant sur le cas de l'alcool que TERROINE et BONNET étaient fondés à établir une distinction entre deux grandes catégories de combustibles — partant d'oxydations — les corps thermogènes subissant une oxydation directe ne livrant que de l'extra-chaleur, et les corps type glucose dont l'oxydation sert aux travaux cellulaires. Cette distinction reposait sur une double erreur, car non seulement l'alcool est utilisable pour les travaux cellulaires, mais il est le type des métabolites incapables de prendre part à la thermogenèse active de réchauffement (LE BRETON).

Le deuxième exemple d'un corps purement « thermogène » choisi par TERROINE est celui de l'acide acétique. Les expériences de son collaborateur ZAGAMI [174], qui devaient en fournir la démonstration, ne peuvent être retenues; elles ont été faites avec une technique qui permettait à l'auteur de mettre en évidence, à la même époque, un rythme nycthémeral de plus de 40 % chez le lapin, qui n'existe pas plus que l'A. D. S. de l'alcool.

S'il est exact que l'ingestion ou l'injection d'acétate augmente, au métabolisme de base, les échanges de l'homéotherme, l'extra-chaleur recueillie est variable, elle n'est pas égale à la chaleur de combustion de l'acide administré, comme le demandait la théorie de TERROINE et comme le voulaient les expériences de ZAGAMI. L'augmentation des échanges doit, pensons-nous, être rapportée en partie aux troubles qu'engendre l'introduction dans l'orga-

nisme d'un sel de sodium d'acide organique qui, par suite de l'oxydation rapide du radical acide, produit une alcalose. Théoriquement d'ailleurs, le rejet intégral de l'énergie chimique potentielle de l'acide acétique sous forme d'extra-chaleur est difficile à admettre, son oxydation se faisant par des voies compliquées et comportant la formation d'acides organiques en C^4 , utilisables par l'organisme de l'avis même de TERROINE (cas de l'acide succinique, par exemple).

Conclusion : La deuxième catégorie de preuves fournies par TERROINE et BONNET est à rejeter totalement.

III. — TROISIÈME CATÉGORIE DE PREUVES.

Si l'action dynamique spécifique des acides aminés est entièrement imputable au métabolisme de l'azote, et s'explique par le caractère « oxydatif » des réactions qu'il implique, il restait à démontrer que les restes ternaires variés, livrés par la désamination, sont utilisés sans production d'extra-chaleur par les organismes homéothermes, ou donnent un rendement énergétique voisin de celui du glucose quand ils servent de milieu de culture à l'*Aspergillus*.

a) Pour toute une série de substances ternaires en C^3 , C^4 , C^5 ou C^6 , TERROINE et BONNET trouvent en effet un rendement très voisin de celui du glucose quand ces composés sont utilisés comme source de carbone dans la culture des moisissures. Des corps étudiés, seul l'acide lactique donne une perte de 12 calories par molécule au cours des processus de croissance. AUBEL [14] a donné de ces expériences une interprétation différente. D'autre part, JACQUOT [76] a montré depuis que le mauvais rendement des cultures sur protides était dû uniquement à l'évolution que subit le *pH* dans ce cas ; si on maintient le milieu à *pH* 1,3, on évite la formation d'acide oxalique et le rendement est du même ordre que sur glucose. Inversement, si on cultive sur glucose en prenant un nitrate comme source azotée au lieu de sulfate d'ammoniaque, le *pH* tend vers 5 et le rendement est le même que sur peptone ou protides. Si la peptone peut donner le même rendement que le glucose ou les corps ternaires, on ne peut dès lors retenir ce type d'expériences comme apportant un argument en faveur de l'attribution de toute l'A. D. S. au métabolisme du chaînon azoté.

b) En ce qui concerne l'étude de l'action dynamique spécifique des corps ternaires chez les homéothermes, à savoir des acides pyruvique, lactique, malique, citrique, du glycérol, de la dioxy-acétone, de l'éthylèneglycol, TERROINE et ses collaborateurs admettent que ni les uns ni les autres ne donnent d'action dynamique spécifique chez le lapin, espèce étudiée par eux.

Malheureusement, ici encore nous ne pouvons accepter leur conclusion. Toutes ces recherches ont été faites au moment et avec la technique même qui permet aux auteurs de signaler l'existence, chez le lapin, d'un rythme nycthéméral des échanges pouvant atteindre 48 % (TERROINE, BONNET et ZAGAMI) [164] : Nous l'avons dit plus haut, ce rythme n'existe pas, il n'a jamais été rencontré ni par MAYER et NICHITA, ni par LE BRETON et SCHAEFFER au cours de centaines d'expériences. Dans nos recherches, nous avons toujours trouvé des augmentations d'échanges chez le lapin à la suite d'ingestions de lactate de sodium racémique (voir chapitre IV). Les recherches de TERROINE sont donc à reprendre, mais ce dont on est en droit de s'étonner, c'est que des variations de 40 % du métabolisme de base dues au rythme nycthéméral aient pu être négligées sans inconvénient lorsqu'il s'agissait pour ces auteurs de mettre en évidence une action dynamique spécifique de 100 % dans le cas de l'alcool et de l'acide acétique, son absence dans le cas du glycérol et de l'acide malique, tandis que les mêmes auteurs ont dû, à la même époque, tenir compte du rythme pour démontrer l'absence d'extra-chaaleur dans le cas des acides lactique et pyruvique.

En résumé, on voit que de l'ensemble de preuves sur lesquelles devait reposer la théorie générale de TERROINE et BONNET il n'en est pas qui résistent à l'analyse. Les recherches faites pour démontrer le bien-fondé de leurs conceptions comportent toutes, ou des fautes d'interprétation et de calcul, ou des erreurs expérimentales pouvant atteindre 100 %. Dès lors il devient peu profitable d'en discuter ici le contenu théorique.

II. — Les conceptions de Grafe et de son école.

GRAFE [70] admit le premier que les groupements NH^2 détachés de la molécule d'acide-amino, ou l'ammoniac en provenant, déclenchent une excitation du métabolisme intermédiaire, les cétoacides n'ayant aucune part dans cette augmentation des

oxydations. La preuve essentielle de cette opinion résidait en ceci : les sels ammoniacaux d'acides organiques ou minéraux ont une A. D. S., les aminoacides, y compris l'acide glutamique dans lequel Lusk voyait une exception, ont tous une A. D. S., donc c'est l'azote qui est responsable de l'apparition de l'extra-chaleur (1).

En 1934 [G.] GRAFE considérait comme démontré que l'A. D. S. des protides est de 8 à 8,4 calories par gramme d'azote. Cette démonstration résidait pour lui dans les faits suivants :

1° les expériences de RUBNER :

AUBEL et SCHAEFFER ont calculé [B.] que dans les résultats de RUBNER, l'A. D. S. de la viande et des protides utilisés va de 5 à 15 calories par gramme d'azote.

2° ses propres expériences :

GRAFE aurait établi chez le chien, pour 7 acides aminés, que la valeur de l'extra-chaleur est comprise entre 7,4 et 8,9 calories par gramme d'azote. Son mémoire de 1916 [70] n'appuie pas cette conclusion. Le tableau général de la page 22 donne pour les expériences de l'auteur : 4,5 et 5,6 calories par gramme d'azote. Pour l'homme, les valeurs vont de 4,6 à 20,7 calories. Chez un des sujets étudiés, l'ingestion de 80 g. d'alanine (racémique ? droite ?) a donné des augmentations du métabolisme qui sont pour les diverses périodes expérimentales : I. + 8 % (4 h. 30) ; II. + 4 % (4 h.) ; III. + 10 % (2 h.), alors que le métabolisme basal du sujet varie d'après les chiffres de l'auteur de 5 % d'un jour à l'autre.

En fait, les protocoles expérimentaux des expériences de GRAFE montrent que pour différentes espèces, la valeur de l'A. D. S. des acides aminés varie ; qu'elle n'est pas la même pour divers individus d'une même espèce ; enfin qu'elle est fonction du mode d'introduction. Ces constatations ont été faites souvent depuis, mais GRAFE fut un des premiers à en rapporter des exemples, sans d'ailleurs en tenir compte.

3° les résultats de TERROINE et de ses élèves :

Ils servent à GRAFE de troisième argument ; nous avons vu

(1) On sait aujourd'hui que l'ingestion de doses importantes de NH_4Cl donne une forte acidose.

plus haut qu'ils ne démontrent pas que l'A. D. S. des protides soit constante par gramme d'azote.

4^o Enfin, GRAFE fait appel aux travaux de LUNDSGAARD qui aurait également trouvé (sur le chien) pour 3 aminoacides une extra-chaleur de 8 calories par gramme d'azote. Ici il est fait allusion au second mémoire de l'auteur [118] qui ne contient pas un dosage d'azote urinaire. L'évolution des augmentations d'échanges n'a pas été suivie jusqu'au retour des valeurs basales. LUNDSGAARD écrit bien que « pour les cinq premières heures qui suivent l'administration de l'acide aminé, l'extra-chaleur est de 8 calories par gramme d'azote ingéré », mais il est impossible de trouver dans son Mémoire les données sur lesquelles il base cette opinion, tempérée d'ailleurs par la phrase suivante : « ce chiffre est une estimation approchée, faite sur des moyennes, et qui n'exclut pas d'importantes variations d'une recherche à l'autre ».

Toutes les expériences faites par GRAFE et LUNDSGAARD sur le chien sont en désaccord avec celles de WILHELMJ [167] sur le même animal, donnant une moyenne de 14 calories par gramme d'azote pour l'alanine et le glycocolle.

Nous ne pouvons donc pas suivre GRAFE quand il considère que la concordance des expériences sur la valeur de 8 calories par gramme d'azote est « étonnante », ni lorsqu'il écrit : « Ce n'est plus une théorie que l'A. D. S. vient du groupement NH^2 et non de la partie désaminée — restes ternaires — mais un fait démontré, dont doivent tenir compte tous les développements théoriques ultérieurs. » Dans ce même article GRAFE, continuant à examiner les phénomènes responsables de l'A. D. S., n'attribue plus que 50 % de l'extra-chaleur au sort des groupements NH^2 ; le reste — c'est-à-dire 50 % — n'ayant à ses yeux qu'une importance beaucoup moins grande ! Ajoutons qu'en 1937 deux travailleurs du laboratoire de GRAFE, OBERDISSE et ECKARDT [133], ayant étudié à l'aide de la préparation réno-cardio-pulmonaire de STARLING les effets du glycocolle et de l'alanine sur la consommation d'oxygène du rein, concluent que « la désamination n'est responsable que d'une petite partie de la grande augmentation de respiration qui se produit sous l'influence de ces aminoacides, et que *ce sont surtout les restes ternaires qui sont responsables de l'A. D. S.* » Dans leurs expériences, les sels ammoniacaux n'augmentent pas la consommation d'oxygène, la formation d'urée dans le rein n'est pas à envisager après adjonction d'acides aminés ; d'autre part,

l'addition d'acide pyruvique au liquide circulant donne une augmentation des échanges du même ordre que celle produite par les aminoacides. « Comme tel, le groupement aminé n'a aucune signification pour l'augmentation des échanges du rein. En ce qui concerne les restes désaminés, non seulement leur oxydation directe, mais leur transformation en réserves doit jouer un rôle. » On voit que dans cette publication du laboratoire de GRAFE nous sommes loin d'une théorie attribuant à l'azote le rôle primordial ; l'extra-chaleur constante de 8 calories par gramme d'azote est une notion que les collaborateurs de GRAFE ont eux-mêmes dû abandonner.

III. — Théorie d'Aubel (1924-1930).

Vu l'intérêt présenté par cette théorie au moment où elle fut formulée, nous nous étendrons assez longuement sur son contenu.

Elle a eu le mérite d'apporter des conceptions nouvelles et de relier la question de l'A. D. S. à l'étude des divers types d'oxydations se passant chez les êtres vivants. Pour AUBEL [13] (1924), l'origine de l'extra-chaleur n'a rien à voir avec le métabolisme du chaînon azoté, mais se trouve dans le coût de la transformation des restes ternaires en glucose. Cette transformation est une réduction endothermique nécessitant pour s'accomplir un couplage avec une réaction d'oxydation ; l'excès de calories libéré au cours de cette oxydoréduction apparaît sous forme d'extra-chaleur et constitue l'A. D. S. des protides. C'est en 1923 que R. WURMSER [170] signala l'intérêt de la notion de couplage au sens d'OSTWALD pour la bioénergétique ; avec AUBEL [12] il montra, à la même époque, que les couplages d'oxydo-réduction peuvent expliquer le pouvoir anticétogénétique différent de l'alanine et des acides pyruvique et lactique. Mais c'est à AUBEL qu'appartient le mérite d'avoir attribué, dès 1924, l'origine de l'A. D. S. aux couplages d'oxydo-réduction nécessaires pour une remontée au glucose des restes ternaires désaminés. Il donna pour le cas des graisses, sucres et protéides des exemples possibles de tels couplages, le glucose étant toujours le corps dont l'oxydation permet une synthèse par réduction.

AUBEL insistait particulièrement sur le cas de l'alanine parce que le métabolisme intermédiaire de cet aminoacide était connu,

et qu'on possédait à son propos quelques-unes des données thermochimiques permettant le calcul de l'action dynamique spécifique. Son Mémoire fondamental de 1930 [16] nous arrêtera spécialement, car il y a tenté de chiffrer la valeur théorique de l'A. D. S. de l'alanine racémique. Nous négligerons l'essai de démonstration expérimentale, l'animal choisi, la grenouille, se prêtait mal à la mesure par calorimétrie respiratoire de mouvements d'énergie aussi faibles que ceux qui étaient attendus ; nous étudierons simplement le côté théorique du problème.

On connaît les stades du métabolisme conduisant l'alanine au glucose :

Alanine $\rightarrow$ acide pyruvique $\rightarrow$ acide lactique $\rightarrow$ glucose.

Pour AUBEL, l'action dynamique spécifique de cet aminoacide est la somme de 3 facteurs :

1° La chaleur dégagée au cours de la désamination et de la synthèse de l'urée (il considèrerait à cette époque cette 2^e réaction comme exothermique) ;

2° La chaleur résiduelle du couplage d'oxydo-réduction permettant la transformation de l'acide pyruvique en acide lactique ;

3° La chaleur résiduelle du couplage d'oxydo-réduction assurant la transformation : acide lactique $\rightarrow$ glucose.

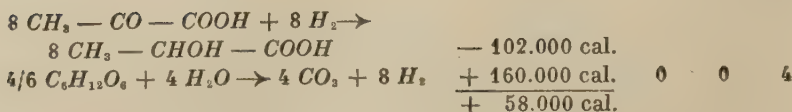
Les données numériques qu'on trouvera ci-dessous empruntées à son travail (16) illustrent la théorie d'AUBEL et évitent tout commentaire :

	Chaleurs de réactions ΔH	Echanges gazeux impliqués		
		CO ² abs.	O ² abs.	CO ² dég.
3 CH ₃ — CHNH ₂ — COOH + 4 O ₂				
$\rightarrow$ 8 CH ₃ — CO — COOH + 8 NH ₃	+ 248.000 cal.			
* 8 NH ₃ + 4 CO ₂ $\rightarrow$ 4 CO $\begin{matrix} \text{NH}_3 \\ \diagup \\ \text{NH}_3 \end{matrix}$ + 4 H ₂	+ 40.000 cal.	4	4	0
	+ 288.000 cal.			

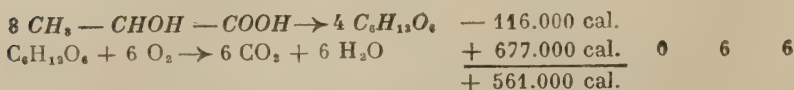
* D'après les données postérieures de BORSOOK la formation d'urée selon cette équation est endothermique et correspond à un accroissement d'énergie libre de $\Delta F = + 14.300$ calories par molécule, soit ici : $\Delta H = - 14.300 \times 4 = - 57.200$ calories. L'A. D. S. de l'alanine serait dans ces conditions plus ou moins modifiée selon le rendement du processus envisagé pour rendre compte de cette synthèse.

Ici toutes les données sont en calories gramme.

II



III

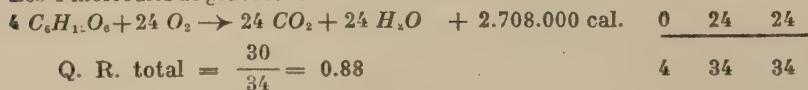


Bilan des 3 réactions :

$$288.000 + 58.000 + 561.000 = + 907.000 \text{ cal.}$$

$$\text{Par molécule d'alanine} = \frac{907.000}{8} = 113.375 \text{ cal. (A.D.S.)}$$

Les 4 molécules de glucose formées brûlent :



Donc une molécule d'alanine fournit dans l'organisme une demi-molécule de glucose (soit 338.250 calories) et abandonne, sous forme d'extra-chaleur, 113.375 calories./g. ; cette extra-chaleur a pour origine *toutes les réactions conduisant au glucose*, aussi bien les exothermiques que les endothermiques donnant lieu à des couplages d'oxydo-réduction.

AUBEL semble admettre dans cette théorie que le glucose est le seul aliment cellulaire, puisque toutes les réactions exothermiques ne portant pas sur cet aliment sont perdues pour l'organisme, et que les synthèses ne se font qu'aux dépens du glucose. Dès 1924, dans une note avec WURMSER [12], il insistait sur le fait que dans le transfert d'énergie de la molécule oxydée à la molécule réduite l'oxygène libre n'intervient pas, que la respiration définie comme une oxydation par l'oxygène moléculaire joue ici seulement pour livrer les métabolites à réduire. Les auteurs exprimaient en outre l'idée que « *si le glucose est un aliment préférentiel, c'est parce que les premiers stades de son oxydation dégagent plus d'énergie et sont les seuls susceptibles d'être intéressés aux synthèses* ».

En 1932, AUBEL et SCHAEFFER [B.], reprenant l'exposé de la théorie d'AUBEL, en acceptent l'idée fondamentale, à savoir que l'origine de l'extra-chaleur doit être cherchée dans des résidus de couplage, mais ils insistent sur le fait que l'alanine n'est qu'un exemple et que dans l'organisme les phénomènes peuvent se pas-

ser différemment des réactions invoquées par AUBEL dans le tableau de la page 49-50. Leur attitude d'esprit est résumée dans les lignes suivantes, conclusion de leur revue : « ... Ce que l'on peut toutefois dire, à notre sens, c'est que toute réaction non spontanée ne pouvant se faire que s'il se produit une réaction couplée avec elle, on a, au cours des transformations, une série de systèmes du type :

$$A = -N \text{ cal.}$$

$$B = +M \text{ cal.}$$

dont le bilan se traduit par un excès de $M - N$ calories inutilisées et que c'est là l'explication de l'A. D. S. Il s'ensuit que, toutes les fois qu'une substance sera introduite dans l'organisme pour donner naissance à la suite de réactions à d'autres corps, l'on devra s'attendre à trouver une action dynamique spécifique. Les aliments pourraient donc produire une A. D. S., même s'ils n'étaient pas transformés en glucose. On peut même aller plus loin et prévoir que, suivant les conditions, l'A. D. S. d'un même aliment peut varier. »

Nous verrons dans le chapitre IV ce que, selon nous, la physiologie permet de retenir aujourd'hui de cette théorie. Quel que soit le sort qui lui est réservé dans l'avenir, on ne saurait négliger l'idée fondamentale et féconde des couplages d'oxydo-réduction qui en est la base.

IV. — Théorie de Geelmuyden (1925).

En 1925, E. GEELMUYDEN [E.] exposa dans les *Ergebnisse der Physiologie* des idées très voisines de celles d'AUBEL sur l'origine de l'A. D. S. Il ne cite pas les travaux de cet auteur parus en 1924, et ne semble pas en avoir eu connaissance. Pour lui, l'organisme fait des glucides avec les lipides et les protides ; c'est au cours de cette synthèse que se produisent les mutations d'énergie responsables de l'action dynamique spécifique. La synthèse ne peut s'effectuer que grâce à une oxydation simultanée de glucose en quantité telle qu'un excès de chaleur se trouve libéré au cours du transfert d'énergie ; c'est ce non ajustement qui est cause de la production d'extra-chaleur. D'autre part, GEELMUYDEN admet également que l'extra-chaleur peut provenir de réactions exothermiques ayant lieu au cours de la transformation des acides

aminés en glucose et en urée. L'action dynamique spécifique est donc la somme de deux facteurs :

- 1° La chaleur libérée au cours de la désamination, de la neutralisation de l'ammoniac formé, de la synthèse de l'urée, au total 3,2 calories par gramme d'azote d'après les données thermochimiques disponibles à cette époque.
- 2° Le coût de la transformation des restes ternaires en glucose.

L'auteur essaye d'expliquer, comme l'avaient fait AUBEL et WURMSER en 1923, l'origine de l'acétonurie qu'on observe chez le sujet privé de sucre.

En résumé, GEELMUYDEN pense que la transformation des aliments en sucre ne peut se faire dans aucun cas sans A. D. S. mais ne croit pas que la valeur de l'extra-chaleur soit une constante. Si RUBNER a obtenu jadis des valeurs bien groupées, c'est qu'il opérait toujours avec les mêmes animaux, les mêmes aliments, dans les mêmes conditions ; mais en réalité la quantité d'extra-chaleur doit varier suivant les conditions d'ajustement réalisées entre les oxydations et les réductions qui leur sont liées. En somme, GEELMUYDEN exprimait dès 1925 des conceptions sur la variabilité de l'A. D. S. que les travaux ultérieurs devaient en partie confirmer.

V. — Opinion de Graham Lusk.

On se rappelle que LUSK soutint jadis pour expliquer l'A. D. S. la théorie dite de « l'excitation cellulaire ». Après résorption des aminoacides et désamination, les corps du type acide lactique prenant naissance au cours du métabolisme provoquaient selon lui par action irritative directe sur les cellules une augmentation des échanges. Lusk abandonna par la suite cette opinion pour se rallier à la théorie de RUBNER, puis plus précisément aux idées d'AUBEL. Dans ses publications de 1930-1931 (L ; M), il attribue l'action dynamique spécifique des protides et glucides aux réactions impliquées dans la transformation en glucose et glycogène. Mais les calculs thermochimiques sur lesquels il se base sont un peu simples et lui-même le reconnaît (1).

(1) LUSK fait appel en dernier ressort dans ses articles aux calculs d'ADAMS qui expriment en pour cent de l'énergie potentielle des aminoacides le coût de la transformation des restes carbonés en glucose. La trouvant inférieure

Pour 2 molécules d'alanine (soit 593 calories, déduction faite de NH_3) il y a libération sous forme de chaleur de 44 calories au cours de la désamination, et nécessité de fournir 132 calories pour la réaction endothermique de transformation en glucose, soit 176 calories au total ou 30 % des calories utilisables de l'alanine. L'action dynamique spécifique est donc ici, selon LUSK la somme d'une chaleur libérée — 44 calories — recueillie dans le calorimètre et d'une énergie transférée, mise en réserve sous forme de glucose, égale à 132 calories. On ne comprend pas pourquoi cette dernière, qui sera totalement utilisable par l'organisme, figure dans le calcul de l'A. D. S. AUBEL avait au contraire bien spécifié que seul le surplus de libération d'énergie de l'oxydation sur la réduction pouvait être cause de l'A. D. S., notion très claire.

LUSK admet par ailleurs que dans l'A. D. S. du glycolle, de l'alanine, du glucose, des graisses, il se fait dans l'organisme une véritable sommation arithmétique des extra-chaleurs quand ces aliments sont ingérés simultanément.

Il convient de dire que si du point de vue théorique Graham LUSK n'a rien apporté de nouveau ni de fécond quand à l'*explication* du mécanisme intime de l'A. D. S., sa contribution expérimentale et celle de ses élèves à l'étude du problème est considérable. Ses résultats numériques, comportant constamment la confrontation des mesures fournies par les calorimétries directe et indirecte sont les plus solides que nous possédions, et comportent de nombreuses indications utiles à la discussion physiologique des problèmes posés. Nous y reviendrons.

VI. — Les théories de Borsook.

De 1931 à 1935, cet auteur a proposé successivement plusieurs interprétations du mécanisme de production de l'A. D. S. des protides. Toutes supposaient au début qu'une grande part de la production d'extra-chaleur devait être rapportée au travail rénal de sécrétion de l'extra-urée. Nous avons vu dans le chapitre III que BORSOOK lui-même, en 1936, n'accorde plus à ce phénomène

à l'A. D. S. de ces corps, il invoque la notion de *rendement* de la synthèse, ce qui est moins clair que la notion attribuant l'extra-chaleur au mauvais ajustement de l'oxydo-réduction (WURMSER) indépendamment de la grandeur absolue de la réduction.

qu'une faible importance. Nous résumons brièvement l'évolution des idées de cet auteur, avant de nous arrêter à sa théorie de 1936.

En 1931 BORSOOK et WINEGARDEN [32] rapportent l'extra-chaaleur de l'A. D. S. des protides à deux origines :

1° un *facteur métabolique* en rapport soit avec l'évolution du chaînon azoté des aminoacides, soit avec les transformations subies par les restes ternaires désaminés. Ce facteur joue au maximum dès qu'il y a 0,3 g. d'azote métabolisé par heure ;

2° un *facteur rénal*, le coût de l'élimination de l'urée. Se basant sur leurs recherches que nous avons analysées pages 24 à 26, ils estiment qu'à l'excrétion d'un gramme d'azote uréique correspond une extra-chaaleur de 5 à 11 calories, soit 25 à 60 % de l'A. D. S. des protides. Ils admettent un parallélisme étroit entre l'évolution de l'extra-chaaleur et le rejet d'extra-urée.

Dans ce Mémoire il semble que le *facteur métabolique* invoqué par les auteurs soit plutôt le sort du chaînon azoté. Nous ne discuterons ici ni les courbes de l'auteur ni l'interprétation qu'il en donne ; bien que reproduites encore par lui en 1933, il est facile de voir qu'elles ne sont plus en accord avec la théorie qu'il défend aujourd'hui.

En 1934, à propos d'études sur le métabolisme des protides poursuivies avec KEIGHLEY, BORSOOK expose une théorie nettement différente de la précédente [35 bis]. L'action dynamique spécifique est, à cette époque, due au jeu de deux facteurs :

1° un *facteur constant*, le métabolisme de l'azote représentant une extra-chaaleur de 7 calories par gramme ;

2° un *facteur variable*, comprenant : a) le travail rénal de sécrétion de l'urée, dont le rendement varie avec la quantité d'urée éliminée, et qui correspond au maximum à une extra-chaaleur de 5 calories par gramme d'azote uréique ; b) la « stimulation » du métabolisme par les cétoacides résultant de la désamination. Il n'y a plus pour BORSOOK parallélisme entre l'évolution de l'A. D. S. et l'azote total urinaire, mais entre la production d'extra-chaaleur et le rejet d'acide urique.

En 1935 [35], BORSOOK, comme suite inattendue aux critiques d'AUBEL et SCHAEFFER (1932), retourne à l'idée d'une corrélation

entre l'extra-chaleur et l'extra-azote total urinaire. Leur rapport serait constant entre la 4^e et la 20^e heure qui suivent l'ingestion de protides. Reconnaissons avec lui qu'il en est bien ainsi dans les expériences de GIGON. Mais ses efforts sont vains pour faire rentrer dans ce cas les données de RAPPORT et BEARD concernant les acides aminés. Il ne peut constater qu'un fait : les quantités d'extra-chaleur recueillies dans toutes les expériences seraient suffisantes pour correspondre à un travail rénal de sécrétion qu'il suppose coûter 5 calories par gramme d'azote. Cette constatation est en dehors de la discussion ; ce qu'AUBEL et SCHAEFFER lui objectaient, c'était l'inconstance du rapport $\frac{\text{Extra-Calories}}{\text{Extra-Azote}}$; or

dans le tableau 4 (p. 497) de sa propre publication, on voit que ce rapport varie de 8 à 73 ! C'est là une constatation qui nous suffit.

En résumé, il est difficile en 1935 de savoir si BORSOOK s'en tient à sa conception de 1931, ou à celle de 1934.

Nous arrivons maintenant à la dernière théorie de BORSOOK, publiée en 1936 dans les *Biological Reviews* » (C) et à laquelle nous accorderons plus de place.

Ici l'auteur exprime nettement l'idée, dans le texte comme dans les conclusions, que le rapport

$$\frac{\text{Calories en excès sur le Métabolisme basal}}{\text{Extra-azote urinaire au-dessus de l'azote basal}}$$

n'est pas une constante. Il peut varier suivant les espèces, les conditions expérimentales, les corps ingérés, de 7 à 35 calories par gramme d'azote. La théorie nouvelle va s'efforcer de concilier toutes les valeurs obtenues par les divers auteurs sans discrimination entre bonnes et mauvaises expériences. Elle peut se résumer ainsi :

L'action dynamique spécifique est une somme de deux facteurs :

A) le facteur « *presque constant* » représentant l'extra-chaleur livrée par le métabolisme du chaînon azoté. C'est le minimum d'A. D. S. qu'on puisse recueillir par gramme d'azote métabolisé. Ce facteur presque constant a trois origines :

- a) la désamination, réaction exothermique, livrant 4 calories d'extra-chaleur ;
- b) la formation d'urée, réaction endothermique, responsable

selon les conditions physiologiques d'une extra-chaleur variant de 0 à 4 calories ;

- c) le travail rénal d'élimination de l'extra-urée représentant au maximum 1 à 2 calories (1).

On voit que le facteur presque constant peut varier du simple au double (5 à 10 calories) !

B) le facteur « variable » représentant la part imputable au métabolisme des restes carbonés désaminés. Cette part peut être *nulle*. C'est le cas pour les poïkilothermes et les homéothermes placés à une température inférieure à 20°. Nous verrons plus loin l'explication donnée par BORSOOK de cette conception.

Le facteur variable peut dépasser largement le facteur « presque constant ». C'est le cas chez les homéothermes placés au-dessus de 20-25° C. Quelle est son origine ? Les divers restes carbonés ont des sorts variables et un même reste désaminé peut suivre une évolution différente suivant les conditions physiologiques.

a) « Si, dit BORSOOK, *les résidus désaminés sont brûlés comme tels*, ils n'épargnent pas le carbone endogène, et l'extra-chaleur est égale à la somme de la chaleur de combustion physiologique de la protéine ou de l'acide aminé, et des 7 à 10 calories par gramme d'azote dues au métabolisme des groupes NH_2 . Le total fait 18 à 20 calories pour le glycocolle, 30 calories pour l'alanine, 30 à 35 pour les protéides, par gramme d'azote. »

b) Si on a une *transformation totale* des résidus désaminés glucogénétiques en glycogène, BORSOOK admet en première approximation une extra-chaleur de 5 calories pour la quantité de reste ternaire correspondant à un gramme d'azote désaminé. C'est le chiffre admis par AUBEL pour l'alanine. On ne voit évidemment pas pourquoi BORSOOK l'adopte quand il s'agit d'autres acides aminés ayant un rapport $\frac{C}{N}$ différent, même s'ils sont glucogénétiques. Quoi qu'il en soit du raisonnement qui guide l'auteur, cela le conduit dans ce cas pour l'ensemble de l'A. D. S. à une valeur de 12 à 15 calories par gramme d'azote métabolisé.

c) Une combinaison des deux processus (a et b), combustion directe, transformation en glycogène, peut avoir lieu ; alors

(1) On voit que d'après les publications de BORSOOK le coût du travail rénal par gramme d'azote uréique est de 11 à 6 cal. en 1931 ; de 5 cal. en 1934 ; de 2 à 1 cal. en 1936...

l'A. D. S. pourra prendre toutes les valeurs comprises entre 12 et 35 calories selon la substance ingérée, si l'animal reste à une même température de 25°.

Sans discuter ici en détail le Mémoire de BORSOOK, nous ne pouvons passer sous silence les raisons qu'il invoque pour expliquer que chez la grenouille et l'homéotherme placé à une température inférieure à 20°, la « part constante » de l'A. D. S. en rapport avec le métabolisme du chaînon azoté va se manifester seule.

L'auteur admet comme démontré par les expériences de TERROINE et BONNET que nous avons récusées plus haut, que l'A. D. S. des protides est toujours de 8 calories par gramme d'azote chez le poïkilotherme, mais contrairement à ces auteurs BORSOOK dit qu'elle est toujours supérieure à cette valeur chez l'homéotherme au-dessus de 20° C. Cette différence lui semblait explicable en 1931 par l'absence de travail rénal d'excrétion de l'urée chez la grenouille (1) ; ne croyant plus en 1936 au coût élevé du travail d'excrétion chez l'homéotherme, il propose une autre explication qui a le tort d'être en contradiction avec tout ce que nous savons de la physiologie de la thermorégulation.

Pour BORSOOK, la seule cause de l'A. D. S. des protides qui puisse exister chez la grenouille à 15° est la désamination et la formation d'urée ; de même, si on place l'homéotherme à une température comprise entre 15° et 20° C, l'extra-chaleur prend la même valeur que chez le poïkilotherme, *parce qu'une des causes de sa production disparaît* : celle qui est liée au métabolisme des restes carbonés désaminés. C'est totalement méconnaître l'explication donnée par RUBNER lui-même du mode d'intervention de l'extra-chaleur dans la thermorégulation chimique, et les lucides interprétations, restées classiques, qu'en apporta L. LAPICQUE en 1906 et 1909.

Mettons un homéotherme à une température plus basse que la neutralité thermique telle qu'elle entraîne une augmentation d'échanges de x calories ; si la valeur de l'A. D. S. totale du corps ingéré par l'animal était de y calories, nous n'en recueillerions plus qu'une fraction égale à $y - x = z$ calories. Mais on sait que la totalité de l'A. D. S. s'est pourtant manifestée, sa diminution *apparente* est due à ce qu'une partie de l'extra-chaleur s'est

(1) On admet que l'excrétion de l'urée se ferait par diffusion chez certains batraciens comme la grenouille. Voir sur ce point A. SCHWARTZ [153].

substituée calorie pour calorie au jeu de la régulation chimique, qui s'est trouvée épargnée d'autant (1). Le refroidissement n'a fait disparaître aucune des causes de l'A. D. S. comme le croit BORSOOK, et il est impossible de dire à quoi se rapportent les z calories encore mesurables en sus du métabolisme caractéristique de la basse température choisie.

Le raisonnement de BORSOOK est donc inacceptable qui consiste à admettre que l'abaissement de la température externe crée, chez l'homéotherme, des conditions qui permettent de discriminer les composantes de l'A. D. S. alors que la disparition de l'extra-chaleur avec l'abaissement de température se fait selon une *courbe continue*.

Mais il y a plus; BORSOOK écrit [C.] (p. 166): « les conditions dans lesquelles se trouve la grenouille à 15° peuvent être considérées comme correspondant à celles d'un homéotherme quand son mécanisme de régulation chimique est en action, c'est-à-dire aux températures inférieures à 20° C. Les valeurs pour les extra-calories par gramme d'azote chez le chien et la grenouille sont les mêmes à cette température » [8 calories pour la grenouille (TERROINE et BONNET); 5 à 8 calories respectivement pour 2 chiens à 15° (RUBNER)]. Donc pour BORSOOK la similitude de ces chiffres vient du fait que le poïkilotherme est comparable à un homéotherme dont la thermogenèse active de réchauffement est en action !! Telle est la conséquence à laquelle a été conduit l'auteur par son désir de donner une théorie générale conciliant les données numériques les plus diverses.

La disparition de l'A. D. S. des restes désaminés avec l'abaissement de température extérieure chez l'homéotherme lui semble en accord avec la disparition de l'action dynamique spécifique des glucides et lipides à 15°-20° chez le chien. Mais comment BORSOOK explique-t-il que l'action dynamique spécifique des glucides et lipides existe chez la grenouille à toutes les températures entre 7° et 30° C, d'après l'auteur même qu'il invoque pour expliquer l'A. D. S. des protides (BONNET [26]) ?

Si BORSOOK avait admis que l'A. D. S. des restes désaminés réside dans leur transformation en glucose, nous pourrions le suivre jusqu'à un certain point, en admettant qu'aux basses

(1) On en verra une nouvelle preuve dans les expériences de DONTCHOFF et SCHAEFFER, chapitre VII.

températures ces restes sont oxydés directement pour les besoins de la thermorégulation. Mais BORSOOK nous a interdit lui-même cette hypothèse en admettant que l'A. D. S. des restes carbonés est d'autant plus grande qu'il y en a proportionnellement plus d'oxydés directement. Pourquoi, dès lors, cette cause de l'action dynamique spécifique disparaîtrait-elle plutôt qu'une autre quand joue la thermorégulation ? Pourquoi la combustion de ces restes désaminés est-elle inutilisable pour les travaux cellulaires de l'homéotherme placé à la neutralité thermique, et totalement utilisable pour le poïkilotherme placé à 15° ?

Renonçant à nous expliquer la façon dont BORSOOK se représente le jeu des composantes de l'A. D. S. qu'il invoque, nous nous contenterons de résumer pour terminer, quelles sont, selon lui, les réactions qui sont à l'origine de l'A. D. S. chez les homéothermes au-dessus de 20°. On peut dire que ce sont *toutes les réactions impliquées* dans le métabolisme des protides, à savoir :

Réactions exothermiques	$\left\{ \begin{array}{l} \text{désamination } \text{I} \\ \text{oxydation directe des restes ternaires} \\ \text{travail rénal de sécrétion} \end{array} \right.$
Réaction endothermiques.....	$\left\{ \begin{array}{l} \text{synthèse de l'urée} \\ \text{synthèse de graisse ou de glucose} \\ \text{à partir des restes désaminés} \end{array} \right.$

Pourquoi toutes ces réactions sont-elles à l'origine de l'extra-chaleur ? L'auteur l'explique ainsi dans ses conclusions (p. 177) :

« Dans le métabolisme de l'azote, la chaleur produite dans la désamination oxydative n'est pas utilisable par l'organisme pour du travail parce que les nécessités stochiométriques, quand l'oxygène se combine directement avec un métabolite, se trouvent ici satisfaites. Pour la même raison, dans les réactions couplées au cours desquelles l'urée et d'autres produits (glycogène) sont synthétisés, l'excès d'énergie libérée n'est pas disponible pour du travail physiologique. »

En ce qui concerne le mécanisme de participation des oxydo-réductions à la production d'extra-chaleur, BORSOOK se rallie complètement (p. 173) à la conclusion générale d'AUBEL et SCHAEFFER que nous avons reproduite page 51.

* * *

Le lecteur pourrait être frappé du fait que nous ne donnons pas ici la critique des expériences sur lesquelles les physiologistes partisans d'un rôle joué par le métabolisme des restes ternaïres dans la genèse de l'A. D. S. se sont appuyés. Nous avons fait cette critique à propos de la désamination, parce qu'elle était facile, les auteurs ayant dans ce cas voulu prouver que l'extra-chaleur était une constante égale à 8 calories par gramme d'azote, alors que l'ensemble des expériences dont nous disposons montre qu'il n'en est rien.

Mais dans le cas des restes ternaïres la question est plus complexe, car les théoriciens n'ont pas toujours refusé au métabolisme de l'azote un rôle causal, ou reconnaissent que l'extra-chaleur revenant aux mutations des restes désaminés est de valeur variable. Nous avons préféré, pour la clarté de l'exposition, reporter l'analyse du rôle de ces restes au chapitre VII consacré à l'examen des réactions susceptibles d'engendrer l'extra-chaleur.

* * *

Les hypothèses faites à l'heure actuelle pour expliquer l'A. D. S. des protides, le travail rénal ayant été mis hors de cause, peuvent se résumer en disant que l'extra-chaleur a son origine dans les réactions du métabolisme intermédiaire.

Pour certains auteurs, seules les réactions *oxydatives*, livrant toute leur énergie sous forme de chaleur, sont à invoquer, la synthèse du glucose à partir des restes ternaïres étant pour eux peu ou pas coûteuse.

Pour d'autres, sont responsables les couplages d'oxydo-réduction. Leur rendement plus ou moins bon rend compte de l'apparition d'extra-chaleur.

Quelques physiologistes, plus éclectiques, virent l'origine de l'A. D. S. dans ces deux types d'oxydations.

Pourquoi ces diverses réactions sont-elles source d'extra-chaleur ? *La définition même de l'A. D. S. implique pour nous que s'il y a extra-chaleur, c'est que les oxydations qui en sont l'origine n'ont pu se substituer à aucune de celles s'accomplissant chez un sujet pris dans les conditions du métabolisme basal.* Si simple que pa-

raïsse la condition nécessaire et suffisante à l'apparition de cette calorification supplémentaire, c'est pourtant parce qu'elle ne fut pas formulée avec précision que le problème de l'A. D. S. n'a pu progresser.

Nous allons donc examiner dans le chapitre suivant quelle raison les auteurs avaient d'admettre cette non substitution pour les réactions qu'ils considéraient comme causales de l'action dynamique spécifique.



CHAPITRE V

Le glucose n'est pas « l'aliment préférentiel » au sens de Rubner.

Types biochimiques et physiologiques d'oxydations s'effectuant au métabolisme basal.

Nous avons dit que la définition même de l'action dynamique spécifique suppose qu'une oxydation d'un type quelconque ne peut donner d'extra-chaleur que si elle est insubstituable à toutes celles qui s'accomplissent au métabolisme de base. Cette condition est impérative et les hypothèses que nous avons discutées devaient s'y soumettre. Elle est satisfaite dans l'esprit de tous les auteurs par l'acceptation plus ou moins explicite de la conception de RUBNER : le glucose est le seul aliment cellulaire, les autres ne sont utilisables que dans la mesure où l'organisme peut les transformer en sucre. C'est le dogme du « glucose aliment préférentiel » qui est à l'origine des théories que nous avons exposées dans le précédent chapitre ; l'admission de ce postulat par leurs auteurs justifie les termes dans lesquels ils les ont exprimées.

Si les « travaux cellulaires » ne peuvent s'accomplir que par oxydation du glucose, toute réaction « oxydative » portant sur un autre métabolite sera source d'extra-chaleur, qu'il s'agisse de la désamination (TERROINE et BONNET ; GRAFE ; AUBEL 1930 ; BORSOOK), ou de la combustion directe des restes ternaires (BORSOOK). De même, la synthèse obligatoire du glucose aux dépens des restes ternaires ne pourra se faire qu'en utilisant l'énergie fournie par la combustion du glucose lui-même, les premiers termes de l'oxydation servant seuls au transfert de l'énergie, les résidus étant oxydés en pure perte, d'où extra-chaleur. C'est l'idée exprimée dès 1924 par AUBEL et WURMSER et re-

prise sous des formes un peu différentes par GEELMUYDEN, LUSK, AUBEL et SCHAEFFER, BORSOOK. Si TERROINE n'invoque pas la synthèse du glucose à partir des restes désaminés comme source d'extra-chaleur, c'est que cette synthèse est pour lui très peu coûteuse.

L'origine de la conception de RUBNER se trouve, nous l'avons vu, dans les faits constatés au cours du diabète phlorrizinique après ingestion de protides ; la *preuve* du bien-fondé de ses idées ressortait de la valeur même trouvée pour l'A. D. S. ; dans plusieurs de ses expériences, elle était égale à la différence entre la chaleur de combustion du protide utilisé (déduction faite de l'urée) et la valeur calorifique du glucose trouvé dans l'urine après ingestion de ce même protide. Les faits constatés au cours du diabète phlorrizinique relèvent d'interprétations différentes ; les auteurs mêmes qui ont souscrit le plus complètement aux idées de RUBNER le reconnaissent (TERROINE et BONNET [R.]). Ajoutons que le calcul fait par le grand physiologiste allemand ne s'applique qu'à un petit nombre de ses expériences sur l'A. D. S.

Peut-on considérer actuellement le glucose comme un « aliment préférentiel » au sens de Rubner ?

Cette conception doit être définitivement rejetée selon nous ; elle ne cadre plus avec les progrès faits par la biophysique et la biochimie depuis 1902.

Tout d'abord, il existe des substances qui peuvent se substituer au glucose pour 70 % chez certains homéothermes et pour 90 % chez le poikilotherme dans les conditions du métabolisme basal sans que la production totale de chaleur soit modifiée. C'est le cas de l'alcool éthylique, comme il ressort des travaux récents de E. LE BRETON [104] ; en dehors du travail musculaire et de la thermorégulation, la presque totalité des besoins d'énergie se trouve satisfaite par ce corps sans aucune perte d'énergie se manifestant par l'apparition d'une extra-chaleur. Or, une oxydation préalable en glucose livrerait environ $\frac{1}{3}$ de l'énergie chimique disponible dans la molécule d'alcool sous forme de chaleur perdue pour l'organisme, si l'utilisation n'était possible qu'après transformation de l'alcool en glucose. La glycérine semble bien être comme l'éthanol directement utilisable, ainsi que le laissaient supposer les travaux de Mc CANN et HANNON

(1923) et de JOHNSON, CARLSON et JOHNSON (1933) ; nous étudions actuellement le pourcentage des échanges totaux de l'homéotherme couvert par son oxydation. Si la transformation de ce polyalcool en glucose était obligatoire, on aurait une augmentation des échanges égale à 14 % des calories de la glycérine oxydée ; or aucune A. D. S. n'a été constatée.

Comme nous le verrons dans le prochain chapitre, l'acide pyruvique peut être utilisé sans augmentation des échanges, mais le pourcentage des échanges ainsi couvert n'a pas été déterminé. Nous ne doutons pas que certains restes désaminés, plus proches du glucose que de l'alcool par leur constitution, soient susceptibles de se substituer eux aussi *sans perte d'énergie* aux oxydations s'effectuant au métabolisme de base ; mais cette étude rencontre des difficultés. D'aucuns sont toxiques à forte concentration, comme le méthylglyoxal ; d'autres, ingérés ou injectés à l'état de sels de sodium, engendrent des alcaloses importantes qui ont leur effet propre sur les échanges. Les éthers éthyliques, auxquels nous avons songé, se sont montrés très toxiques à faibles doses (lactate d'éthyle). L'éthanol et le glycérol sont au contraire des cas privilégiés, car ils ne troublent pas les fonctions cellulaires aux doses déjà très importantes souvent nécessitées par l'étude. Pour d'autres composés, il faudrait utiliser les dispositifs spéciaux imaginés par certains physiologistes pour régler la vitesse d'introduction dans l'organisme sur celle de l'oxydation.

Outre l'argument péremptoire tiré de l'étude de l'alcool éthylique, nous ne retiendrons contre la théorie de RUBNER, vieille de 35 ans, qu'un deuxième argument capital : les synthèses cellulaires se font aux dépens de l'oxydation de bien d'autres composés que le glucose, et ceci ressort de la connaissance des travaux biochimiques et biophysiques modernes.

La conception des couplages d'oxydo-réduction telle que R. WURMSER l'avait exposée en 1923, ne cadre plus dans sa forme primitive avec les progrès faits depuis 15 ans dans ce domaine. A cette époque, nous l'avons dit, AUBEL et WURMSER exprimaient l'idée que les synthèses ne se font qu'à partir du glucose, et plus précisément des premiers termes de son oxydation. Cependant, dans une publication datée de 1924, AUBEL envisage que la transformation de l'acide pyruvique en glucose puisse se faire aux dépens de l'oxydation de l'acide acétique avec un excellent rendement ([A], p. 43).

Grâce aux recherches de R. WURMSER et de ses collaborateurs, nous savons aujourd'hui que la possibilité d'une synthèse est conditionnée par l'ajustement des niveaux d'énergie de la réaction d'oxydation — qui en libère — et de la réaction de réduction — qui en absorbe —, par l'ajustement des potentiels d'hydrogène de ces deux réactions. Il faut que l'hydrogène soit livré en quantité appropriée sous une pression suffisante pour que la réduction soit possible. Ceci est la *condition thermodynamique* du couplage ; la *condition biologique* est que les deux systèmes en cause — l'oxydé et le réduit — soient en équilibre électrochimique, grâce d'une part aux catalyseurs — les deux déshydrogénases spécifiques — et d'autre part à un transporteur d'hydrogène électroactif de niveau approprié dans l'échelle d'oxydo-réduction.

De même que l'oxydation de l'alcool par l'alcooldéshydrogénase livre l'hydrogène à un potentiel permettant la réduction de l'acide pyruvique en acide lactique, et certainement d'autres synthèses se passant au métabolisme de base dans le système de la respiration élémentaire des cellules, de même il existe de nombreux restes ternaires dont le potentiel d'oxydo-réduction rend possible de multiples synthèses, et qui sont déshydrogénés dans les cellules selon des types d'oxydation permettant un transfert d'énergie.

Nous pouvons donc conclure dès maintenant — et nous allons trouver plus loin de nombreux arguments appuyant notre conclusion — que *si l'ingestion de protides est à l'origine d'une production d'extra-chaaleur*, ce n'est pas qu'une partie de la molécule ne puisse donner de glucose, ou que l'autre en donne fatalement d'une façon coûteuse, mais que *certaines réactions nécessairement impliquées dans le métabolisme des protides ou que déclanche la présence d'acides aminés à haute concentration dans le sang seront insubstituables à celles qui se passent au niveau du métabolisme de base.*

Nous admettons donc, dès à présent, que le processus de l'A. D. S. n'est pas nécessairement dû à la réalisation d'un des stades du métabolisme protidique.

Pour choisir entre les deux éventualités qui se présentent à nous, il faut exposer brièvement la nature *tant physiologique que biochimique* des oxydations dont la somme représente les échanges « standard » du sujet. C'est cet examen qui nous permettra de définir les types d'oxydations insubstituables entre lesquels devra se limiter notre choix.

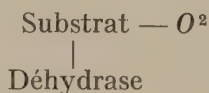
Examen des oxydations s'effectuant au métabolisme de base.

1^o DIVERS MODES D'OXYDATION S'EFFECTUANT CHEZ LES AÉROBIES. — Les progrès faits dans ces dernières années sur les mécanismes de l'oxydation permettent une représentation schématique des divers mécanismes cellulaires intervenant au cours de la transformation des aliments chez les vertébrés. Les produits terminaux de l'oxydation sont : CO^2 , H^2O , NH^3 ou urée.

L'acide carbonique se forme par intervention de la carboxylase ; elle agit sur les groupes carboxyles des cétoacides en détachant CO^2 et entraîne ainsi un raccourcissement de la chaîne. Quant à l'hydrogène et à l'ammoniac, ils sont libérés par une même catégorie de ferments : les déshydrases ou déshydrogénases.

Tout métabolite organique est oxydé par déshydrogénation ; l'activation, la mobilisation de l'hydrogène sont réalisés par l'intervention d'un enzyme spécifique pour chaque substance, une déhydrase (THUNBERG, WIELAND).

Le type le plus simple d'oxydation ou « type I » de DIXON comporte uniquement :



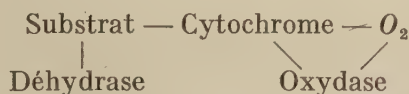
L'oxygène moléculaire s'unit à l'hydrogène provenant de l'oxydation du substrat et on a formation d'un peroxyde d'hydrogène, l'eau oxygénée H^2O^2 , que décompose la catalase des cellules. C'est à ce type qu'appartiennent les oxydations réalisées *in vitro*, de la xanthine par la xanthinoxydase, des aminoacides par la *l*-désamino-oxydase de KREBS.

Le type II comporte la présence d'un intermédiaire entre l'hydrogène et l'oxygène ; c'est le type réalisé *in vitro* en ajoutant au mélange *substrat* + *déhydrase* du bleu de méthylène. Celui-ci est réduit par l'hydrogène et réoxydé par l'oxygène moléculaire. Il agit comme transporteur.

In vivo, on ne connaît pas de système aussi simple ; on peut penser, cependant, que dans certaines oxydations le glutathion jouerait le rôle de transporteur intermédiaire de H^2 du substrat

vers O^2 moléculaire (formation de H^2O^2), étant donnée sa place dans l'échelle des potentiels d'oxydo-réduction (voir plus loin).

Le type III de DIXON se rencontre très fréquemment dans toutes les cellules. Ici l'hydrogène du substrat est oxydé par le système respiratoire de WARBURG et KEILIN ; on a :



Le cytochrome agit comme transporteur d'hydrogène grâce au fer de son groupement prosthétique ; mais étant peu électro-actif, il ne peut repasser à l'état oxydé par action de l'oxygène moléculaire. La présence d'un catalyseur est nécessaire ; c'est le ferment respiratoire ou indophénoloxydase, — ou cytochromoxydase — qui intervient en activant à la fois le cytochrome et l'oxygène. Il ne se forme pas de peroxyde, mais de l'eau directement, toutes les fois que le système de KEILIN-WARBURG est interposé entre l'oxygène moléculaire et l'hydrogène du substrat et quelle que soit la complexité du système de transfert de l'hydrogène.

Appartiennent au type III : l'oxydation de l'acide succinique, du glycérophosphate, par la succinodéhydrase et la glycérophosphatase du muscle.

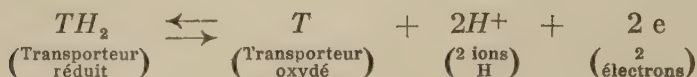
Ces deux mêmes corps sont oxydés *in vitro* par leurs déshydrodrases en l'absence du système WARBURG-KEILIN si on ajoute du bleu de méthylène, ce qui s'explique probablement ainsi : le potentiel normal d'oxydo-réduction du bleu est moins positif que celui du cytochrome indiquant une possibilité plus grande à réduire l'oxygène pour le bleu réduit que pour le cytochrome réduit.

Du point de vue biologique, nous pensons pour notre part que les types I, II et III ci-dessus décrits constituent un groupe qui est mis en jeu lorsque des *oxydations rapides* doivent s'effectuer et que la totalité de l'énergie du substrat doit apparaître sous forme de chaleur. Ici, l'hydrogène peut uniquement être accepté par l'oxygène. Nous verrons dans quels systèmes physiologiques ces types d'oxydation doivent intervenir selon nous.

Enfin, les autres types d'oxydation qu'on a pu mettre en évidence sont caractérisés par l'intervention indispensable de plusieurs transporteurs d'hydrogène interposés entre le substrat et l'oxygène. La présence de ces transporteurs intermédiaires va

permettre à l'hydrogène de subir des destinées variées : oxydation totale par l'oxygène, passage sur d'autres métabolites conduisant à des synthèses, réversibilité de l'oxydation. Ce sont ces types d'oxydation que nous trouverons dans le système de la respiration élémentaire, ou dans les processus liés à la contraction musculaire.

Les transporteurs d'hydrogène ont tous un caractère commun : ils sont électroactifs à des degrés divers, c'est-à-dire qu'ils sont susceptibles de gagner ou de perdre facilement — et de façon réversible — des charges électriques quand ils sont en solution. On a :



Parmi les transporteurs d'hydrogène présents dans les cellules, certains sont peu électroactifs mais réagissent facilement avec ceux qui le sont sans qu'aucune activation de l'hydrogène par un catalyseur soit utile pour que H_2 soit fixé ou perdu.

Les transporteurs connus à ce jour sont les codéhydrases I et II, la flavoprotéine, la rédoxine de WURMSER, le glutathion (et peut-être l'acide ascorbique).

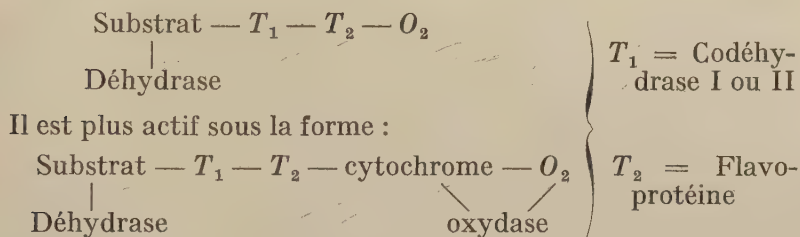
Cet ordre est celui-là même qu'occupent ces corps dans l'échelle des potentiels d'oxydo-réduction ; plus ils sont négatifs et plus ils sont réducteurs. C'est ainsi que la codéhydrase réduite peut céder son hydrogène à la flavoprotéine en retournant à l'état oxydé ; la flavoprotéine réduite peut à son tour céder l'hydrogène à la rédoxine, etc. Mais un transporteur comme le glutathion réduit ne pourra céder son hydrogène à la flavoprotéine, parce que le potentiel de celle-ci est négatif par rapport à celui du glutathion. On comprend dès lors que si un système enzymatique d'oxydation comprend plusieurs transporteurs d'hydrogène, ceux-ci ne peuvent intervenir dans le transport que dans un ordre déterminé par leur place dans l'échelle des potentiels d'oxydo-réduction.

Nous ne plaçons pas le cytochrome dans ce groupe de transporteurs d'hydrogène, puisque pour passer de l'état réduit à l'état oxydé il nécessite la présence d'un enzyme, ce qui s'explique par son potentiel nettement positif, voisin de celui de l'hémoglobine. Les plus réducteurs de ces transporteurs sont les corps à structure de nucléotides : codéhydrase et flavoprotéine ;

nous aurons l'occasion d'insister ailleurs sur l'intérêt de cette constatation.

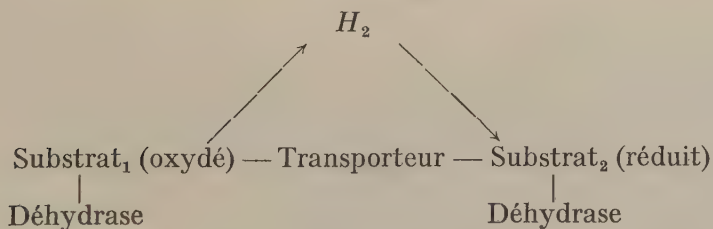
En bref on peut dire que les déshydrases sont des catalyseurs qui, dans les cellules, mettent en équilibre électrochimique les transporteurs d'hydrogène — électroactifs — avec des métabolites qui ne le sont pas (R. WURMSER).

Dans ce second groupe de modes d'oxydation figurent les types IV et V de DIXON. Le mécanisme de l'oxydation par le type IV peut être représenté comme suit :



L'hydrogène du substrat passe sur deux transporteurs avant de réagir avec l'oxygène moléculaire ou avec le système respiratoire de WARBURG-KEILIN. On peut donner comme exemple de ce mécanisme : l'oxydation de l'hexose-diphosphate, de l'acide malique, de l'alcool (avec la codéhydrase I), de l'hexose-monophosphate avec la codéhydrase II.

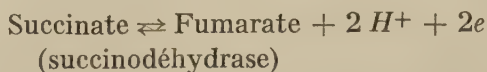
Tout transporteur réduit, nous l'avons dit, peut céder son hydrogène à un métabolite en vue d'une synthèse, au lieu de le céder à un autre transporteur ou à l'oxygène. On a :



Il faut, pour que la synthèse ait lieu, que le potentiel d'oxydo-réduction du système à réduire soit ajusté sur celui du système oxydant (R. WURMSER).

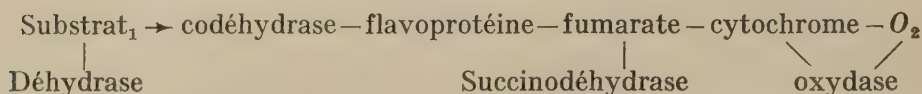
Le type V d'oxydation a été mis en évidence par les travaux de SZENT-GYORGY, de GREEN et de KREBS. Ces auteurs admettent que dans les cellules (et notamment le muscle) le système

de KEILIN-WARBURG ne fonctionne qu'avec un petit nombre de substrats selon le schéma du type III, mais ces substrats formant avec leur déshydrase un système réversible fonctionneraient comme de vrais transporteurs d'hydrogène. C'est le cas du système :



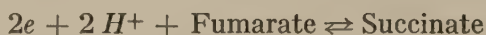
la présence d'un agent réducteur ou oxydant déterminant le sens de la réaction.

Ce système réversible serait en relation, à son tour, par l'intermédiaire d'un transporteur d'hydrogène électroactif, avec une autre oxydation s'accomplissant dans la cellule, selon le schéma ci-dessous :



L'hydrogène du substrat I transporté selon le schéma V jusqu'au fumarate, réduirait celui-ci à l'état de succinate en présence de la déshydrase spécifique; grâce au système de WARBURG-KEILIN cet hydrogène est oxydé en H_2O , le succinate repassant à l'état de fumarate.

Les systèmes :



et :



réduisent facilement le système respiratoire de WARBURG-KEILIN en raison de la grande réactivité que confèrent aux diacides en C_4 les deux atomes de carbone, qui y occupent à la fois les positions α et β . En outre, ces acides seraient capables de saturer à faible concentration les enzymes, assurant un rapide transport de l'hydrogène vers l'oxygène activé, et un ajustement rapide du potentiel d'oxydo-réduction de la cellule.

Ce que nous venons de dire des types d'oxydation s'accomplissant dans les cellules permet de comprendre le mécanisme des synthèses par réduction (dont le détail est exposé dans les publications de R. WURMSER [172,173]). Elles se font par transfert de l'hydrogène d'un substrat donateur à un substrat accep-

teur ; ici ne semblent intervenir comme transporteurs que ceux à structure de nucléotides, ce qui évoque l'idée que l'acide nucléinique des noyaux jouerait indirectement un rôle important dans les processus liés aux synthèses, donc aux oxydations qui en sont inséparables. Pour beaucoup de synthèses, l'intégrité de la structure cellulaire est indispensable.

2^o RÉPARTITION DES OXYDATIONS SE PASSANT AU MÉTABOLISME DE BASE EN SYSTÈMES PHYSIOLOGIQUES. — On peut évidemment classer les diverses oxydations s'effectuant dans l'organisme d'un *point de vue physiologique* en se basant sur la nature des travaux en vue desquels elles sont effectuées. L'intérêt de cette classification apparaît selon nous si on admet, ainsi que l'a exprimé E. LE BRETON [104] qu'à la différenciation fonctionnelle des cellules en vue d'un travail physiologique déterminé correspond une différenciation des systèmes enzymatiques d'oxydation. Ces derniers sont spécifiques de chaque fonction, utilisent l'énergie potentielle des aliments pour exécuter soit du travail musculaire, soit du travail sécrétoire, soit enfin pour donner de la chaleur, par des mécanismes différents de ceux mis en jeu au même moment par les mêmes cellules dans le système fondamental de la respiration élémentaire qui reste sous-jacente et fonctionne de façon largement indépendante.

C'est vers la caractérisation des systèmes enzymatiques d'oxydation liés à chaque fonction différenciée que doit tendre le chercheur ; il s'agit d'évaluer la part pour laquelle intervient chacun d'eux dans les échanges totaux ; l'étude des facteurs qui assurent leur indépendance et détermine parfois l'ajustement de leurs activités communes est un des plus impérieux devoirs de la physiologie moderne. La récente tentative d'évaluation de la respiration élémentaire des cellules par la mesure des coefficients d'éthyloxydation a fourni des résultats qui montrent jusqu'où peut aller l'indépendance de certains mécanismes de combustion dans les organismes.

Au métabolisme de base, tous les systèmes d'oxydation fonctionnent, mais les conditions réalisées amènent certains d'entre eux à leur niveau d'activité le plus bas. Les principaux systèmes sont ceux liés :

a) *Au travail musculaire* : le cœur, les muscles respiratoires, les muscles lisses de la vie organo-végétative continuent à se contracter. Du travail musculaire relèvent, on les sait, un chimisme

spécial qui commence à être connu et des systèmes enzymatiques complexes caractérisés par l'intervention de coenzymes spéciaux. L'activité de l'appareil musculaire est liée à un catabolisme largement indépendant de celui des autres appareils physiologiques, réserve faite de celui qui est intéressé dans la fonction glycogénique du foie.

b) Ceux liés aux *travaux de sécrétion* : ceux-ci ne sont jamais totalement interrompus pour quelques glandes, mais on ne connaît pas dans le détail la nature des oxydations liées à ces opérations.

c) L'activité des centres nerveux et des nerfs représente un minimum de dépenses irréductibles qui sont faibles, liées à des métabolismes bien spéciaux, impossibles à chiffrer avec précision pour le moment.

d) Comme l'a fait remarquer E. LE BRETON, il reste au niveau du métabolisme de base des oxydations liées à l'activité *du système de la thermorégulation chimique*. Si nous y insistons, c'est que la majorité des physiologistes français admet, depuis les enseignements de J. LEFÈVRE, qu'à la neutralité thermique le système de la thermorégulation est totalement hors de cause.

Ce qui est hors de cause, c'est la thermogenèse réflexe de réchauffement, à savoir les appareils à réponse immédiate qui ne sont pas sollicités en effet dans les conditions où on se place. On sait que la valeur du métabolisme de base s'abaisse notamment chez les espèces à régulation physique faible, si on maintient longtemps les animaux à la neutralité thermique avant de faire les mesures. Le métabolisme basal s'élève s'ils ont vécu longtemps à basse température (influences saisonnières). Il s'agit ici d'adaptations lentes à la température moyenne du milieu. Par ajustement de la sécrétion d'hormones comme la thyroxine, différentes de celles qui interviennent dans les réponses réflexes au coup de froid (adrénaline, sympathine), l'organisme amène ses échanges à un niveau qui ne peut s'abaisser brusquement si on place le sujet à la neutralité thermique ; l'effet de la thyroxine est lent à se dissiper. Au contraire, les hypersécrétions d'adrénaline et de sympathine cessent instantanément avec la disparition des excitations qui les ont provoquées, de plus il s'agit là d'hormones qui sont très rapidement détruites par oxydation au cours même de leur action.

Les oxydations mises en jeu dans la thermogenèse réflexe de

réchauffement appartiennent à un *système indépendant* et les oxydations qui s'y exécutent sont, comme nous le verrons dans le chapitre VII, du type I ou III de DIXON ; elles se font sur un mode tel que le substrat oxydé libère toute son énergie chimique potentielle sous forme de chaleur. Pour ce qui est des élévations permanentes du niveau des échanges par adaptation lente (thyroxine), le mode de catalyse des oxydations est moins bien connu ; il n'est pas exclu que la thyroxine ou certaines hormones hypophysaires, ainsi que la cortine, puissent agir sur des systèmes enzymatiques d'oxydation autres que celui de la thermorégulation.

e) Notons encore qu'au métabolisme de base, les fonctions en vue desquelles sont différenciées des glandes telles que le foie et le rein, assurant les « services chimiques généraux » de l'organisme, continuent à s'exercer sur un mode ralenti mais ininterrompu. Par exemple, la fonction glycogénique n'est pas annulée, mais le sang apportant peu d'acide lactique dû à l'activité des muscles, pas de glucose d'origine alimentaire, son activité est extrêmement faible. De même encore pour la désamination hépatique et rénale, pour l'uréogenèse, etc.

f) Enfin, la *respiration élémentaire* des cellules s'accomplit toujours au métabolisme basal, à savoir la consommation d'énergie distincte de toutes les activités en vue de travaux différenciés, et qui n'est en rapport qu'avec le fait même qu'elles vivent. Elle représente un pourcentage variable des échanges totaux chez les diverses espèces, mais est toujours plus grande en valeur absolue chez les plus petites (LE BRETON, NICLOUX et SCHAEFFER [103 bis]). Ces oxydations sont assurées dans toutes les cellules par des systèmes biochimiques analogues dont l'activité varie non seulement avec l'espèce animale, mais avec le type cellulaire considéré.

Les expériences de E. LE BRETON [104] ont montré que pour les cellules d'un organisme entier la respiration élémentaire continue sur le même rythme, alors que peut s'accroître dans des proportions considérables la vitesse des oxydations qui s'effectuent dans d'autres systèmes physiologiques. Les mécanismes enzymatiques qui assurent la respiration élémentaire appartiennent selon nous aux types IV et V de DIXON et comportent par suite l'intervention de transporteurs à structure de nucléotides ; la présence de ces transporteurs assure les synthèses, qui se trouvent ainsi en liaison obligatoire avec les oxy-

dations totales s'exécutant dans ce système respiratoire fondamental.

Pour assurer la respiration élémentaire des cellules, les métabolites les plus divers sont susceptibles d'être utilisés, mais la nature de l'aliment consommé est sans effet notable sur le niveau des oxydations de cette respiration ; seule la consommation exclusive des lipides l'abaisse (L. DONTCHEFF, *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, p. 465), par un mécanisme encore à l'étude.

L'existence démontrée par les biochimistes de types variés d'oxydation est en accord, on le voit, avec la présence dans une même cellule de divers systèmes enzymatiques accomplissant, au même moment et d'une façon largement indépendante de la respiration élémentaire, les oxydations en vue desquelles ils sont différenciés : thermorégulation (oxydation sans transporteur d'oxygène), respiration élémentaire (comportant des transporteurs très électroactifs), etc. Ces idées sont appuyées par de nombreux résultats expérimentaux consignés soit par E. LE BRETON dans ses publications [104], soit ici même, Chapitre VII.

* * *

Les oxydations s'effectuant dans l'organisme ont été longtemps envisagées comme un tout et celles qui avaient un caractère « respiratoire » aboutissant à H^2O et CO^2 étaient considérées comme les plus importantes. MOLLIARD [124] eut le premier le mérite d'attirer l'attention sur le fait qu'une oxydation totale ne peut permettre les synthèses. WURMSER [171] insista sur la différence qui sépare les oxydations « indépendantes » de celles qui sont liées aux synthèses, manifestations caractéristiques de la vie, mais sans nier cependant l'intervention de l'oxygène libre dans certains processus endothermiques.

Actuellement, WURMSER [173] présente la respiration comme ayant pour rôle principal la régulation de la pression d'hydrogène actif des milieux cellulaires, le maintien d'un pH déterminé. Sans négliger le haut intérêt de cette conception, il nous semble difficile de borner là le rôle des oxydations « indépendantes » de type respiratoire.

Chez l'adulte en régime d'équilibre stationnaire, les synthèses jouent uniquement pour assurer le maintien de la constance de composition des cellules ; leur rôle est primordial mais quanti-

tativement le pourcentage du métabolisme de base qui correspond au travail chimique lié à ces synthèses est petit. Si un corps aussi différent du glucose que l'alcool éthylique peut couvrir la presque totalité de la respiration élémentaire des cellules, c'est-à-dire une opération biochimique qui inclut précisément les synthèses impliquées dans le maintien de la composition des organismes sans que la grandeur des échanges en soit modifiée, ceci montre selon nous, que les oxydations du type respiratoire où l'oxygène est l'accepteur final ne sont pas simplement résiduelles. Elles n'ont pas uniquement pour rôle de débarrasser l'organisme des résidus abandonnés par les stades d'oxydations liés aux synthèses, ou liés aux transferts d'énergie en vue de phénomènes d'hydratation, condensation, ionisation, travail osmotique, etc. Si cette conception était exacte, en substituant l'alcool au glucose comme aliment, on changerait certainement la nature et la quantité des restes à oxyder, donc la quantité totale d'oxygène utilisée au métabolisme basal. De nombreuses molécules de glucose ou d'alcool, suivant l'aliment ingéré, doivent être oxydées totalement en ne donnant que gaz carbonique, eau et chaleur. Au niveau du métabolisme de base, dans le système de la respiration élémentaire de l'Homéotherme comme du Poïkilotherme, non seulement la nature et la grandeur des synthèses et oxydations couplées sont réglées, mais encore *la quantité d'énergie à utiliser sous toutes les formes, y compris la chaleur*. On ne peut invoquer le maintien de l'homéothermie comme seule raison de ce fait puisqu'il est vrai du poïkilotherme.

S'agit-il de créer des conditions de milieu favorables à certains transferts d'énergie ? Nous ne savons pas encore expliquer toutes les raisons d'être des oxydations n'aboutissant pas à des synthèses, elles sont à notre avis inséparables de celles qui sont directement liées à des accroissements d'énergie libre, et ce n'est que pour les besoins de l'exposé des mécanismes que nous les dissociions.

* * *

Ayant établi que le glucose n'est pas le seul aliment cellulaire et en possession des quelques notions rassemblées ici sur la signification des oxydations qui se passent au niveau du métabolisme basal, nous pouvons tenter de répondre à la question

suivante : Quels sont les stades du métabolisme des protides *insubstituables* aux types de réaction s'accomplissant dans ces conditions ? Pourrons-nous en trouver dont l'existence rende compte de l'extra-chaleur recueillie au cours des manifestations de l'action dynamique spécifique des protides ?



CHAPITRE VI

Etapes du métabolisme des protides susceptibles de libérer de l'extra-chaleur.

Dans ce chapitre nous examinerons simplement si les stades du métabolisme protidique peuvent rendre compte de la production d'extra-chaleur, et dans quelle mesure. Nous tiendrons compte dans cet examen de ce que nous savons des mécanismes chimiques, des mouvements d'énergie, des types d'oxydation impliqués, sans négliger les enseignements tirés du fait que les réactions invoquées se passent dans tel ou tel système physiologique.

Une question préalable doit être élucidée : *le mécanisme de l'A. D. S. est-il éclairci par les expériences faites « in vitro » ?*

a) MÉTHODE DES COUPES DE TISSU (WARBURG).

Les arguments tirés de telles expériences doivent être utilisés avec beaucoup de prudence. C'est l'attitude adoptée avec raison par G. HOPKINS et son école ; les physiologistes de CAMBRIDGE n'ont jamais voulu voir dans l'emploi de cette technique qu'un moyen d'information, précieux quand il permet de reproduire l'action de certains systèmes enzymatiques, mais n'autorisant jamais l'expérimentateur à prétendre que les réactions étudiées *in vitro* reproduisent exactement les phénomènes qui se passent dans l'organisme.

En fait, quand on mesure l'extra-oxygène consommé par des coupes de tissu après adjonction au Ringer d'acides aminés, céto-acides, etc., les valeurs obtenues sont d'un tout autre ordre de grandeur que celles constatées *in vivo*. L'augmentation des échanges correspond ici à un mouvement d'énergie n'ayant rien de commun avec l'extra-chaleur de l'A. D. S. qui n'est définie, nous l'avons vu, que par le fait qu'elle se recueille *au-dessus du*

métabolisme basal chez un homéotherme normal muni de tous ses appareils de régulation hormonale.

Lorsque l'oxygène consommé par des coupes augmente après adjonction d'un composé donné dans le Ringer ou la solution tampon où elles respirent, ceci ne signifie en rien qu'une relation causale évidente relie ces deux phénomènes (cas de l'absorption d'oxygène dans la formation d'urée). En s'accumulant sur place, un des produits de la réaction peut modifier la respiration par sa présence, ce qui peut n'être jamais réalisé *in vivo*. Nous ne citerons qu'un seul exemple : A. KREBS a montré que la *D*-l-alanine et la *D*-l-phénylalanine sont désaminées avec la même vitesse, mais le premier de ces aminoacides augmente de 100 % la respiration des coupes de foie, et le second de 10 % seulement. Dans l'organisme, c'est l'inverse et de tous les aminoacides étudiés c'est la phénylalanine qui a la plus forte A. D. S.

b) CIRCULATIONS ARTIFICIELLES.

Si les méthodes de circulation artificielle dans les organes peuvent apporter d'utiles renseignements pour éclairer le mécanisme de l'A. D. S., elles peuvent aussi conduire à des homologations injustifiées. Nous prendrons comme exemple les soigneuses expériences réalisées dans le laboratoire de E. GRAFE en 1937 par OBERDISSE et ECKARDT [133]. Dans une préparation réno-cardio-pulmonaire de chien du type STARLING-VERNEY, les auteurs ajoutent au sang utilisé pour la perfusion soit des acides aminés, soit des cétoacides et suivent la consommation d'oxygène (sur le sang) et l'évolution de l'ammoniémie. Les échanges du rein augmentent de 62 à 80 % dans le cas de l'acide pyruvique ; ces augmentations sont de l'ordre de celles qu'on constate avec les coupes, alors qu'*in vivo* le sel de sodium de cet acide ne modifie que peu ou pas les échanges de l'animal (voir plus loin).

Dans le cas de l'alanine, OBERDISSE et ECKARDT, se basant sur les productions d'ammoniac et consommations d'oxygène, croient le rein responsable de 24 % de l'A. D. S. totale observée *in vivo*, mais ils oublient de faire remarquer que chez l'animal l'ingestion d'alanine provoque une augmentation des échanges correspondant à 58 % des calories de l'acide aminé oxydé (G. LUSK, [4], WILHELMJ [167]), tandis que les valeurs sont tout autres pour le rein en circulation artificielle. En effet, si on emprunte au Tableau III des auteurs l'expérience la plus favorable

à leur thèse, celle où la désamination fut maximum, on voit que la production d'ammoniac a été de 203,4 mg. d'azote par kg./heure, soit pour les deux reins pesant ensemble 100 g. : 20,34 mg. d'azote qui correspondent à la désamination de 130 mg. d'alanine. Or, d'après OBERDISSE et ECKARDT, l'extra-oxygène est de 2,5 cm³ par rein et minute, soit par heure pour les 2 reins de l'animal : $2,52 \times 60 \times 2 = 302,4$ cm³ d'extra-oxygène. Donc : *l'énergie de la d-alanine désaminée correspond à 0,46 calorie alors que 302,4 cm³ d'extra-oxygène correspondent à une libération de 1,45 calorie ; ce qui revient à dire que par rapport à la quantité d'alanine désaminée, la valeur de l'A. D. S. serait de 300 %.*

Nous sommes donc fondés à dire qu'en matière d'A. D. S. il n'y a aucune analogie à établir entre les valeurs obtenues *in vitro* et *in vivo* et nous ne baserons nos conclusions que sur ces dernières.

1° La désamination comme source d'extra-chaleur.

Il est bien démontré actuellement que les acides aminés résorbés dans l'intestin sont désaminés dans le foie et le rein ; la formation de l'urée s'effectuant plus spécialement dans le foie (voir annexe biochimique, p. 151 à 153).

Il est probable qu'en dehors de ces organes spécialisés en vue d'un important catabolisme des aminoacides, il existe encore dans toutes les cellules de faibles possibilités de formation d'ammoniac en rapport avec le métabolisme endogène de l'azote. Mais les tissus hépatique et rénal sont spécialement chargés de ramener l'aminoacidémie à son taux normal dès qu'elle augmente beaucoup après un repas. Les systèmes enzymatiques désaminants du foie et du rein constituent de véritables appareils physiologiques fonctionnels, pouvant travailler à une vitesse indépendante de celle des échanges totaux. *A priori, la désamination oxydative se présente donc comme pouvant libérer de l'extra-chaleur au-dessus du métabolisme de base, non pas comme le croyaient TERROINE et BONNET, BORSOOK, etc., parce que cette réaction est du type « oxydatif », caractère qui ne permet en rien — nous l'avons vu — de la considérer comme insubstituable, mais parce qu'elle se passe dans un système fonctionnel indépendant, dont l'activité accrue ne doit à priori entraîner aucun ralentissement compensateur dans le fonctionnement des autres*

systèmes physiologiques, si ce n'est dans celui de la thermorégulation. Mais au niveau du métabolisme de base, ce dernier système travaille à un niveau très bas non réglable par des processus rapides.

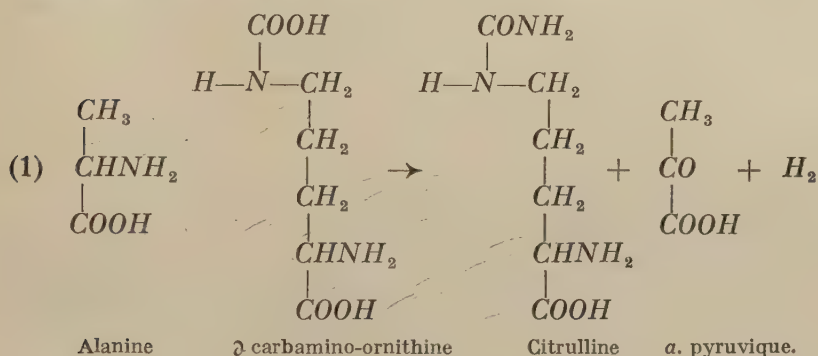
Quelle quantité d'extra-chaleur peut revenir à la désamination ? Cette réaction exothermique correspond à une libération de 56 cal./kg. pour 14 g. d'azote, soit 4 calories par gramme (voir p. 148). Ce chiffre représente donc le *maximum* de ce qui peut être dû à ce stade du métabolisme dans l'extra-chaleur totale de l'A. D. S. (1).

Ceci admis, on pourrait s'attendre à une augmentation du métabolisme dès l'apparition de la désamination, se poursuivant inéluctablement à raison de 4 calories par gramme d'azote désaminé. Or, dans nos expériences sur le lapin [147 et 147 bis] nous avons constaté comme d'autres auteurs que l'A. D. S. pouvait être parfois faible ou nulle (voir aussi les expériences de la page 119, chapitre VII). On peut alors douter de cette apparition obligatoire d'extra-chaleur ; pour en expliquer l'absence, l'hypothèse qui se présente le plus facilement à l'esprit est la suivante : dans le foie, désamination et synthèse de l'urée s'accomplissant simultanément, pourraient ne pas être indépendantes.

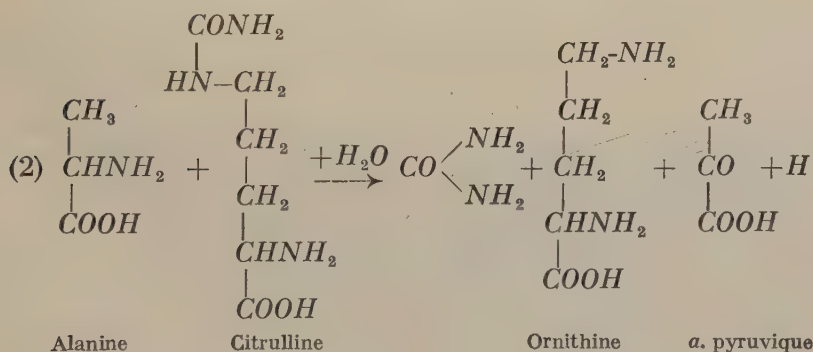
BORSOOK calcule que la formation de l'urée comporte une augmentation d'énergie libre de 14 cal./kg. par molécule, soit 0,5 calorie par gramme d'azote. Pour lui, cette synthèse s'accompagne obligatoirement, *in vitro*, d'une augmentation des oxydations par l'oxygène libre, fait nié par A. KREBS. Comme on ne sait pratiquement rien sur les mécanismes intimes du transfert d'énergie — en dehors des cas de réduction aux dépens d'une déshydrogénation — on peut se demander si désaminases et enzymes assurant la synthèse de l'urée ne travailleraient pas en liaison dans des conditions d'arrangement spatial des molécules permettant l'utilisation de l'énergie libérée par la désamination pour la synthèse de l'urée. Mais la différence des niveaux d'énergie des 2 réactions — si on accepte les valeurs de BORSOOK — est de 3,5 calories (4 cal. — 0,5 cal.), qu'on devrait recueillir sous forme de chaleur, à moins d'admettre une utilisation dans deux buts différents de l'énergie provenant de la désamination.

(1) Nous verrons cependant, p. 134, qu'une oxydation secondaire, source d'extra-chaleur, pourrait être couplée avec la désamination oxydative selon KEILIN et HARTRÉE.

Une deuxième hypothèse rendrait mieux compte de l'absence d'extra-chaaleur constatée dans certaines conditions expérimentales ou physiologiques. Nous inspirant des faits concernant la transamination de BRAUNSTEIN et KRITZMANN (voir p. 143), nous avons pensé que dans les cellules hépatiques le premier stade de la synthèse de l'urée pourrait comporter une réaction *directe* entre l'acide aminé et la *D*-carbamino-ornithine au lieu d'être, comme dans le schéma de KREBS, une réaction entre ce corps et l'ammoniac libéré par la désamination oxydative. On aurait dans les deux cas formation de citrulline. Exemple :



Puis la citrulline réagirait avec une nouvelle molécule d'alanine selon (2), en donnant par hydrolyse et fixation d'un groupement amine, urée et ornithine.



Ces deux réactions se soldent l'une et l'autre du point de vue thermodynamique par une diminution d'énergie libre, elles constituent de véritables couplages entre processus endo et exothermique. L'hydrogène libéré par l'oxydation de l'acide alcool en acide cétone serait utilisable soit en vue de synthèses, soit sim-

plement de production de chaleur selon les besoins de l'animal. Dans cette hypothèse le métabolisme du chaînon azoté ne comporterait aucune formation inéluctable d'extra-chaleur et on comprendrait bien des faits que nous décrirons dans les derniers chapitres.

En résumé, l'ensemble des mutations d'énergie en rapport avec la désamination et la formation d'urée peut rendre compte, selon le mécanisme invoqué, d'une extra-chaleur comprise entre 0 et 4 calories au maximum par gramme d'azote. Dans les expériences des divers physiologistes rassemblées par BORSOOK (Tableau 2 de sa revue, C., p. 164) où les A. D. S. peuvent atteindre 30 calories par gramme d'azote, il faut invoquer l'intervention d'autres processus.

2° Le métabolisme des restes ternaïres comme source d'extra-chaleur.

Le fait de ne pouvoir accepter la doctrine du « Glucose aliment cellulaire préférentiel » nous a conduits à rejeter l'idée d'un passage obligatoire des restes ternaïres glucogénétiques par ce stade avant leur utilisation.

La destinée de ces restes désaminés est double : soit oxydation directe, soit synthèse par réduction ; il est évident que si ces deux processus peuvent à un moment donné se passer simultanément, il sera délicat de chiffrer dans l'extra-chaleur totale recueillie après leur introduction dans l'organisme ce qui revient à chacun d'eux.

Comme l'ont fait judicieusement remarquer TERROINE et BONNET [164], la discussion de ce problème est intimement liée à celle de la signification des oxydations s'accomplissant dans la période de « restitution aérobie » qui suit la contraction musculaire. Nous résumerons rapidement ici les faits qui, plus ou moins directement, furent à l'origine de la théorie d'AUBEL.

On se rappelle que dès 1920, en accord avec les recherches de A. V. HILL (1914), MEYERHOF concluait de ses travaux que 80 % de l'acide lactique produit dans la phase anaérobie de la contraction musculaire retournaient à l'état de glycogène, dans la période aérobie de restitution, cette synthèse se faisant grâce à l'oxydation des 20 % restant. AUBEL et WURMSER montrèrent qu'il était inutile de faire intervenir l'oxygène libre dans la phase

d'élévation du potentiel chimique. La valeur du « quotient de MEYERHOF » fut discutée notamment par EMBDEN. Pour lui, la différence entre la teneur en acide lactique du muscle se contractant anaérobiquement ou dans l'hydrogène ou dans l'oxygène, n'était pas due à ce que l'acide formé dans le second cas disparaissait, mais à ce qu'il s'en formait plus dans le premier ; les faits étaient identiques à ceux qu'on observe quand la levure oxyde du sucre en milieu aérobie ou anaérobie. EMBDEN établit que dans plusieurs expériences le quotient de MEYERHOF n'était pas de 4,7 mais pouvait atteindre 10, c'est-à-dire que pour 1 molécule d'acide lactique brûlée, il y en avait 9 qui repassaient à l'état de glycogène. L'examen même des chiffres de MEYERHOF, comme l'ont fait remarquer Th. CAHN et HOUGET, montre de larges écarts dans la valeur de ce quotient.

D'autre part, on sait aujourd'hui que chez les mammifères le foie est probablement seul à pouvoir faire du glycogène à partir de l'acide lactique ; les autres tissus ne pourraient accomplir cette synthèse qu'aux dépens du glucose. On est en tous cas d'accord sur l'impossibilité d'étendre aux muscles de l'homéotherme *in vivo* les résultats numériques obtenus sur un muscle isolé de grenouille. Enfin, le parallélisme primitivement adopté par HILL, LUPTON et LONG entre la consommation d'oxygène et la disparition d'acide lactique après un travail intense n'est plus admis.

Il devient donc impossible d'accepter sans preuves expérimentales convaincantes les valeurs numériques du séduisant schéma proposé par AUBEL pour expliquer l'A. D. S. de l'acide lactique. AUBEL admet en effet que pour la synthèse de 4 molécules de glucose à partir de 8 molécules d'acide lactique, il faut oxyder totalement 1 molécule de glucose, ce qui laisse un excédent de 570.000 cal./g. sous forme d'extra-chaleur. Si le quotient de PASTEUR-MEYERHOF pour l'organisme entier est non pas de 5, comme il le suppose, mais de 9 ou 13, l'extra-chaleur n'est plus que de 473.000 ou 371.000 calories respectivement.

Lequel de ces quotients se trouve en fait d'accord avec l'expérience ? Nous ne disposons malheureusement que de peu de recherches concernant les effets des acides lactique et pyruvique sur les échanges, et leur interprétation n'est pas simple. Examinons-les, abstraction faite de celles déjà réfutées au chapitre IV.

On se rappelle que Graham LUSK (1928), donnant à des chiens de l'acide lactique en ingestion ou du lactate de sodium en quan-

tité équivalente, trouva dans le premier cas une augmentation des échanges double de celle constatée dans le second cas (2,7 calories par heure contre 1,4 cal./heure).

ABRAMSON, G. EGGLETON et P. EGGLETON [6] étudièrent en 1927 les effets de l'ingestion de lactate de sodium chez le chien et ceci pour des doses analogues à celles qui peuvent être libérées dans le travail musculaire. L'action sur les échanges fut faible. Au lieu du décuplement de la consommation d'oxygène qui correspondrait à des lactacidémies du même ordre dans la théorie de « l'oxygène-debt », ils trouvèrent des échanges augmentés de 20 à 30 % au maximum 15 minutes après l'injection intraveineuse. Ils ne donnent ni la durée, ni la courbe d'évolution dans le temps de ces extra-chaleurs. Mais en injectant dans les veines 0,75 à 2,66 g. de bicarbonate de sodium, ils ont après 40 à 60 minutes une augmentation maximum d'échanges voisine de celles dues au lactate. Dès lors, le rôle du radical acide dans la production d'extra-chaleur est douteux.

Dans leur ensemble, ces expériences sont en accord avec celles de MARTIN, FIELD et HALL [120], de GOLLWITZER, MEIER et SIMONSON [72] qui ne virent aucun parallélisme entre l'évolution de la chute des lactacidémies après le travail et les consommations d'extra-oxygène. CORDIER et MAGNE montrèrent en 1929 [50] — opinion partagée par F. CORI — que chez le mammifère la resynthèse du glycogène aux dépens de l'acide lactique se fait dans le foie où elle est certainement beaucoup plus économique que dans le muscle isolé. CORDIER, MAGNE et MAYER (1931 [51]) firent chez la grenouille et le lapin des injections d'acide lactique ou de lactate de sodium. Ils ne mesurèrent malheureusement les consommations d'oxygène et la production d'acide carbonique du lapin que durant une heure. L'acide lactique ne leur montra rien ; en injectant *très lentement* le lactate de sodium dans les veines (dose équivalente à 1,3 g. d'acide par kg., en 20 minutes), ils ne virent que des augmentations d'échanges faibles et de courte durée.

Dans des expériences réalisées en 1932 et restées inédites, SCHAEFFER et LE BRETON recherchèrent les effets de dose d'acide lactique égales à 2 g. par kilogramme, données à la sonde à des lapins, à l'état de sel de sodium. Les quantités étaient suffisantes pour couvrir les échanges durant 4 heures. Il s'agissait de sujets dont le métabolisme était bien connu et qui, au moment de leur emploi, avaient toujours jeûné 72 heures. Les échanges furent sui-

vis durant 12 heures au maximum. Le quotient respiratoire eut toujours tendance à remonter, mais la production de chaleur ne s'éleva jamais de plus de 13 à 14 %, très rarement de 20 %, valeurs voisines des maxima obtenus par ABRAMSON et EGGLETON.

Les expériences faites dans des conditions identiques avec du pyruvate de sodium en quantités équimoléculaires à l'acide lactique donnèrent des augmentations d'échanges faibles ou nulles (0 à 10 % au plus).

*Action du pyruvate et du lactate de sodium
sur les échanges du Lapin (Méthode de Haldane)*

N° animal	Poids en gr.	Métab. bas. en Cal. kg. h.	Q. R.	qté ingérée en gr. par kg.	N° et durée des périodes	Métab. en Cal. kg. h.	Q. R.	Augm. du M.B. en %
<i>Pyruvate</i>	43	2820	1,95	2,8 g.	1 ^e 4 ^h	2,13	0,77	+9
					2 ^e 10 ^h	2,11	0,75	+8
					3 ^e 2 ^h	1,97	0,76	0
	34	2647	2,03	2,8	1 ^e 4 ^h	2,08	0,76	+2,5
					2 ^e 10 ^h	2,12	0,78	+4,5
					3 ^e 2 ^h	2,01	0,74	0
	42	2460	2,84	2,2	1 ^e 3 ^h	2,95	0,78	+4
					2 ^e 3 ^h	2,93	0,81	+3
					3 ^e 2 ^h	2,87	0,74	+1,5
<i>Lactate</i>	92	3200	1,97	2,5	1 ^e 3 ^h 30	2,27	0,72	+16
					2 ^e 2 ^h	2,40	0,77	+22
					3 ^e 5 ^h	2,23	0,78	+13
					4 ^e 2 ^h	2,01	0,75	+2
	97	3230	1,90	2,5	1 ^e 3 ^h 30	2,25	0,73	+18
					2 ^e 2 ^h	2,17	0,76	+14
					3 ^e 5 ^h	2,05	0,76	+8
					4 ^e 2 ^h 30	1,93	0,75	0
	18	3000	1,87	2,0	1 ^e 3 ^h	2,18	0,78	+16
					2 ^e 2 ^h	1,93	0,77	+3,5
	34	3050	1,96	2,0	1 ^e 2 ^h 30	2,22	0,79	+14
					2 ^e 2 ^h	2,13	0,75	+9
					3 ^e 2 ^h 15	1,94	0,78	0

TABLEAU III (1).

Il est indiscutable que l'alcalose joue un rôle important dans l'apparition de l'extra-chaleur, bien qu'il nous soit actuellement difficile d'expliquer de ce point de vue les faibles augmentations d'échanges après administration de pyruvate. Mais nous avons

(1) Les Q. R. avant l'expérience ont été omis sur le cliché sauf pour le lapin 43 ; ils sont de haut en bas de 0,72 ; 0,73 ; 0,76 ; 0,74 ; 0,74 ; 0,75.

eu l'occasion, au cours d'expériences faites avec l'acétate de soude, de confirmer les observations faites par nos devanciers : les échanges du lapin n'étant pas modifiés pour des doses d'acétate de sodium voisines de 1 g. par kilogramme, ils augmentaient au contraire de + 16 à + 20 % avec 2,8 g. par kilogramme ; mais l'ingestion d'un mélange de 2,8 g. d'acétate + 1,1 g. de bicarbonate les élevait de 30 à 40 % durant les 3 heures que durait la mesure (1).

Quelles conclusions peut-on tirer de cet ensemble de faits ? On voit à quel point l'alcalose peut troubler les expériences où les effets de l'acide lactique à l'état de lactate ont été recherchés ; à l'état libre, cet acide n'est évidemment susceptible d'être employé qu'à petites doses.

Les productions d'extra-chaleur sont en tous cas faibles et ne permettent pas de croire que les deux corps étudiés prennent une part très importante dans la manifestation de l'A. D. S. qui suit l'ingestion de protides. Celle-ci ne comporte pas d'ailleurs d'accumulation d'acide lactique ou pyruvique dans l'organisme après désamination, ils sont transformés au fur et à mesure de leur apparition. Des expériences sur le sort des restes ternaires reproduisant ces conditions par un afflux lent et continu, sont difficiles à réaliser si l'on veut exécuter une mesure précise des échanges. Mais selon nous, ni l'oxydation directe des restes ternaires, ni leur transformation en réserves ne peuvent, du point de vue théorique, rendre compte de l'apparition d'extra-chaleur au cours du métabolisme des protides.

a) *L'oxydation directe des restes ternaires
ne peut pas être une source d'extra-chaleur.*

Ces métabolites sont tous susceptibles d'être oxydés par les systèmes enzymatiques existant dans les cellules, puisque tous sont des stades de l'oxydation des sucres et des graisses, aliments cellulaires. Ils seront évidemment brûlés avec des vitesses différentes suivant les cas, mais pourquoi ne fourniraient-ils que de l'extra-chaleur quand ils proviennent de la désamination oxydative des aminoacides ? BORSOOK le prétend ; nous avons vu par ailleurs qu'il a défini les caractères que doit présenter une oxyda-

(1) Au sujet de l'augmentation des échanges par le bicarbonate de sodium, voir *Handbuch der Physiologie* de BETHE, vol. V, p. 307-308 (1928).

tion pour libérer *toute son énergie* sous forme de chaleur (voir p. 59). Or, les acides lactique et pyruvique, pour ne citer qu'eux, sont précisément déshydrogénés par des « centres enzymatiques complexes » (pour employer l'expression même de BORSOOK), comportant la présence de corps électroactifs qui permettent le transfert de l'hydrogène sur d'autres métabolites en vue de travaux chimiques de synthèse. L'hydrogène libéré au cours de l'oxydation des restes ternaires étant *en équilibre* avec l'hydrogène actif du milieu cellulaire, si une partie en est oxydée en H^2O , de la chaleur se trouve bien libérée de ce fait, mais il ne s'agit pas d'une extra-chaleur ; l'oxydation de cet hydrogène épargne celle d'une quantité équivalente provenant d'un autre métabolite, comme cela a lieu dans le cas de l'alcool par exemple. Nous ne voyons quant à nous ni faits expérimentaux ni arguments théoriques plaidant en faveur de l'idée que ces corps peuvent fournir uniquement de l'extra-chaleur au cours de leur oxydation ; les mieux connus d'entre eux se présentent au contraire avec tous les caractères des substances oxydées par les systèmes déhydrasiques de la respiration élémentaire, donc substituables aux métabolites brûlés au niveau du métabolisme de base.

b) *La formation de réserves à partir des restes ternaires engendre-t-elle de l'extra-chaleur ?*

Cette question est liée à un important problème de biochimie et de bioénergétique : à savoir le rendement des chimiosynthèses biologiques. Nous ne pouvons songer à discuter ici cette question et nous serons aussi brefs que possible. Le problème est double : Y a-t-il synthèse de glucose, glycogène, lipides après ingestion de protides ? Et s'il y en a une, ces synthèses entraînent-elles une apparition d'extra-chaleur ?

On admet classiquement qu'il y a formation de réserves à partir des protides, mais il est après tout possible qu'il s'agisse souvent d'une épargne des réserves existant dans l'organisme et que les restes ternaires désaminés livrés par le foie et le rein soient oxydés au fur et à mesure de leur arrivée au niveau des tissus. Dès que les quantités de protides sont grandes, il est indiscutable qu'il y a formation de glycogène et même de graisses (RAPPORT [136]); on ne peut invoquer en tout cas comme argument probant de la formation de glycogène la seule constatation d'un Quotient

respiratoire plus petit que celui des protides (formation d'un glucide plus riche en oxygène que les restes ternaires), car le Quotient respiratoire peut être modifié par une combustion de lipides due aux manifestations mêmes de l'A. D. S., ainsi qu'il ressort des faits expérimentaux rapportés dans notre dernier chapitre.

Lorsqu'une très grande quantité de protides est ingérée, les synthèses de glycogène ou de graisses se font dans le foie par des mécanismes rapides, débarrassant le sang de l'excès d'acides cétoniques que ne suffisent pas à éliminer les systèmes oxydants assurant la respiration élémentaire de toutes les cellules. Jamais on n'atteint de hautes concentrations d'acide pyruvique dans le sang, ou des valeurs de lactacidémie analogues à celles qu'on trouve après un travail musculaire intense. Même si on injecte ces acides en quantités très importantes, dépassant ce que peut réaliser un repas de protides et favorisant au maximum la glycogénèse, on recueille peu d'extra-chaaleur, ce qui n'est pas en faveur de l'idée que de telles synthèses se font avec un mauvais rendement.

Aujourd'hui, on ne peut plus imaginer qu'un couplage se faisant en vue d'une synthèse comporte l'oxydation d'une molécule de glucose entière, par exemple, libérant 677.000 cal./g., dont une part seulement se retrouverait sous forme de réserves ainsi édifiées. C'est un stade défini de l'oxydation d'un aliment cellulaire déterminé qui permet le transfert de l'énergie en vue de la synthèse à accomplir ; le résidu de l'oxydation est parfaitement utilisable, soit en vue d'une autre synthèse, soit pour assurer la respiration de l'organe où ces opérations s'effectuent. C'est donc le rendement de la phase de transfert qui nous renseignera sur le surplus d'oxydations qu'entraîne une synthèse. Cette idée nous semble en parfait accord avec l'opinion exprimée par R. WURMSER dans une note de son livre sur l'*Electroactivité dans la chimie des cellules* ([172] ; p. 76).

Soit par exemple la synthèse d'une molécule de glucose à partir de 2 mol. d'acide lactique ; elle s'accompagne d'une augmentation d'énergie de 29.000 calories, énergie pouvant être fournie par une oxydation de niveau approprié qui en livrera autant ou un peu plus et ne laissera qu'un faible excès de chaleur à dissiper. Des exemples d'ajustements étroits avec très bons rendements dans le cas de synthèses par réduction ont été donnés par R. WURMSER lui-même.

Naturellement, toute synthèse apparaissant dans un orga-

nisme se trouvant en état d'équilibre stationnaire entraînera l'oxydation supplémentaire d'un ou plusieurs métabolites, mais pas fatalement la consommation d'une quantité plus grande d'oxygène moléculaire avec production d'extra-chaleur si l'ajustement des réactions endothermique et exothermique est bon, si les résidus abandonnés par l'oxydation couplée avec la synthèse sont substituables à l'aliment présentement brûlé.

Selon nous, la synthèse de l'acide lactique à partir de l'acide pyruvique par transfert d'hydrogène à partir d'un corps oxydé peut se faire avec un excellent rendement ; de même pour le réarrangement moléculaire qu'implique la transformation de deux molécules d'acide lactique en une molécule de glucose. Les arguments expérimentaux qui avaient été invoqués en faveur d'un accroissement des oxydations du type respiratoire obligatoirement lié à ces synthèses ne peuvent plus être retenus.

* * *

En résumé, nous pensons que le métabolisme des protides ingérés en quantités modérées ne comporte comme stade susceptible de livrer de l'extra-chaleur que le complexe : désamination-synthèse de l'urée, se passant dans un système fonctionnel ; les restes désaminés peuvent se substituer aux métabolites utilisés dans la respiration élémentaire des cellules. Si la quantité de protides ingérée est grande, une partie des restes ternaires désaminés sera transformée en glycogène et en graisses ; ceci comporte des réductions et réarrangements moléculaires endothermiques, mais aucun argument théorique ou expérimental ne plaide en faveur d'un mauvais rendement de ces synthèses, d'une augmentation des échanges avec production d'extra-chaleur chez l'homéotherme.

Il nous faut donc chercher aux grandes actions dynamiques spécifiques constatées dans certains cas une autre origine. La considération des caractères physiologiques présentés par les réactions qui sont à l'origine de l'extra-chaleur due aux protides doit nous y conduire.



CHAPITRE VII

Recherches expérimentales concernant les caractères physiologiques de l'extra-chaleur de l'A. D. S. des Protides.

Nous examinerons dans ce présent chapitre les caractères physiologiques de l'extra-chaleur, c'est-à-dire : les possibilités qu'a l'organisme d'utiliser les réactions qui en sont l'origine en vue de certains travaux ; les variations de grandeur des échanges susceptibles d'en hâter ou retarder l'évolution ; enfin les enseignements fournis par les expériences où l'on est parvenu à modifier la valeur de l'A. D. S. selon les modalités d'ingestion d'une même quantité de protides.

La première des questions examinées sera la suivante : La chaleur de l'A. D. S. se présente-t-elle comme un « excretum », ainsi que s'exprimaient les anciens physiologistes, ou au contraire les réactions aux dépens desquelles elle apparaît ne pourraient-elles servir, dans certains cas, à des « travaux cellulaires » ?

Les conceptions de RUBNER que nous avons exposées, devaient évidemment le conduire à rechercher si la fraction de la molécule albuminoïde qui ne pouvait servir pour « les véritables besoins énergétiques » des cellules (1910), n'aurait pas éventuellement quelque utilisation : 1^o dans le réchauffement, 2^o pour le travail musculaire.

Nous examinerons d'abord le cas du travail musculaire, ensuite l'autre problème qui se trouve en rapport avec nos recherches personnelles.

1^o L'action dynamique spécifique et le travail musculaire.

C'est en 1910 seulement que RUBNER publia le résultat de ses travaux sur ce sujet.

a) CAS DES PROTIDES.

L'expérience, faite sur l'homme, consistait à rechercher si l'action dynamique spécifique entraîne une série de réactions aboutissant à la même production d'extra-chaleur, que l'individu considéré soit au repos ou au travail. Si l'extra-chaleur est plus petite dans le second cas, c'est qu'une partie des réactions invoquées peut libérer une énergie utilisable dans la contraction.

Vu l'état de nos connaissances sur le chimisme de la contraction musculaire à cette époque, une analyse théorique du processus par lequel l'économie aurait pu être réalisée durant le travail aux dépens de l'A. D. S. — s'il en était une — ne pouvait être poussée bien loin. Toujours est-il que RUBNER [142] conclut de ses recherches que si l'individu travaille après un repas de viande, l'extra-chaleur due à l'exercice s'additionne purement et simplement à celle de l'A. D. S. sans qu'aucune épargne d'énergie se manifeste.

Etudiant la marche horizontale chez l'homme dans divers états nutritifs, BENEDICT et MURSCHAUSER (1) en 1915, puis ANDERSON et LUSK (2) en 1917, confirmèrent les résultats de RUBNER. Ces deux derniers auteurs firent porter leurs études sur le chien travaillant sur tapis roulant après ingestion de viande ou d'alanine. Le phénomène de sommation des deux types de dépense fut également retrouvé par RAPPORT [135], en 1929, chez le chien. Nous ne nous étendrons pas sur les recherches subséquentes de Fritz MEYER et de SAWTCHENSKO. Les conclusions atteintes à propos des protides sont-elles susceptibles d'être étendues au cas des glucides et des graisses ? Ceci est intéressant pour l'étude des théories de l'A. D. S.

b) CAS DES GLUCIDES ET DES GRAISSES.

Au cours de leurs recherches, ANDERSON et LUSK (2) virent qu'il n'y avait pas sommation des chaleurs résiduelles du travail et de l'A. D. S. quand cette dernière se manifestait après ingestion de fortes doses de glucose (A. D. S. présumée de 20 %). Le travail de marche horizontale se faisait dans ce cas avec une économie de 5 % par rapport au jeûne.

(1) Carnegie Institution Publications, n° 231, p. 90 (1915).

(2) *J. of Biol. Chem.*, vol. 32, p. 421 (1917).

RAPPORT [135] conclut également de ses travaux que l'action dynamique spécifique des sucres et graisses disparaît au cours du travail musculaire, aussi bien durant l'exercice lui-même que durant la phase de récupération. Les faits concordent donc en ce qui concerne le cas des glucides examiné par les différents auteurs, *mais les interprétations sont radicalement différentes*.

LUSK et ANDERSON admettent que dans leurs expériences la résorption des glucides à partir de l'intestin se faisant moins vite que la consommation du glucose dans le muscle, la cause même de l'A. D. S. des glucides a disparu. L'idée de RAPPORT est tout autre, pour lui les réactions exothermiques responsables de l'A. D. S. des lipides (et des glucides) peuvent être impliquées dans le couplage assurant la remontée de l'acide lactique au glucose (phase de restitution de la contraction musculaire).

Commentant ses résultats, RAPPORT écrit en effet que la disparition de l'A. D. S. au cours du travail musculaire tend à souligner « la non spécificité du processus oxydatif de récupération de la contraction musculaire », dont l'énergie peut être empruntée à plus d'une substance. Il nous semblerait plus prudent d'admettre que là encore, comme le veulent ANDERSON et LUSK pour le glucose, la graisse est oxydée au fur et à mesure de sa résorption pour ce processus de récupération. Ainsi pourrait-on expliquer l'absence d'A. D. S. des graisses durant le travail, sans affirmer que les réactions génératrices d'extra-chaleur au repos sont les mêmes que celles qui sont couplées avec la transformation : acide lactique-glucose.

Par contre, tous les auteurs étant d'accord pour admettre que l'A. D. S. des protides reste inchangée durant le travail musculaire, les processus d'oxydation qui l'engendrent ne peuvent se substituer à ceux qui sont normalement couplés avec la remontée de l'acide lactique au glucose.

Signalons par ailleurs que les travaux d'ATKINSON (1) montrent une identité de vitesse d'élimination des résidus azotés urinaires chez un chien ayant ingéré 600 g. de viande, que l'animal soit au repos ou au travail. Ceci tendrait également à prouver que les réactions liées au métabolisme des protides sont indépendantes de celles impliquées dans les différentes phases du travail musculaire.

(1) *J. of Biol. Chem.*, 1918, 33, p. 379.

2° L'action dynamique spécifique et la thermorégulation.

RECHERCHES DE L. DONTCHEFF ET G. SCHAEFFER.

On sait que l'extra-chaleur de l'A. D. S. épargne les matériaux brûlés dans la thermogenèse réflexe de réchauffement ou régulation chimique, calorie pour calorie, chez l'homéotherme qui a froid. Ce phénomène se comprend facilement ; la chaleur produite au cours de l'action dynamique spécifique compense l'augmentation de perte par rayonnement, et la régulation chimique ne joue que si l'abaissement de température extérieure est assez grand pour que l'extra-chaleur de l'A. D. S. ne suffise plus à compenser le refroidissement de l'animal. Pour maintenir l'homéothermie, toute chaleur a même valeur pour l'organisme, qu'elle soit due à l'activité des tissus ou fournie de l'extérieur.

Mais un autre problème se pose, jamais abordé jusqu'ici. On peut le formuler en ces termes : *quand apparaît la régulation chimique chez l'homéotherme refroidi, quels types d'oxydation sont accélérés, et plus spécialement, celles impliquées dans l'action dynamique spécifique le sont-elles ?*

Cette question est d'autant plus importante à résoudre que la désamination, selon KREBS premier stade de l'attaque des amino-acides est une réaction spécifiquement « oxydative » susceptible de ne livrer que de la chaleur et par suite spécialement adaptée *a priori* aux processus de réchauffement. On pouvait donc s'attendre à ce que les hormones du froid dont le rôle est de catalyser les réactions « thermogènes » libérant uniquement de la chaleur, accélèrent également le catabolisme des protides.

C'est ce problème que G. SCHAEFFER et L. DONTCHEFF se sont efforcés de résoudre dans un travail qui paraîtra ailleurs dans son ensemble, mais dont les principaux résultats seront utilisés ici [143, 144].

On admet classiquement que deux grands processus interviennent dans le réchauffement :

1° *la régulation chimique* au sens de RUBNER ; c'est l'augmentation des oxydations cellulaires, qui assure à elle seule l'homéothermie compromise tant que la température extérieure n'est pas assez basse pour faire apparaître le frisson réflexe ;

2° le *frisson*, suite de contractions rapides au cours desquelles l'énergie mécanique produite est perdue, et la chaleur résiduelle utilisée pour relever la température centrale.

Nous laisserons ici l'étude du frisson complètement hors de discussion, c'est la « régulation chimique vraie » qui nous intéressera. La régulation chimique a été longtemps méconnue par l'école physiologique française, qui en a même nié l'existence. On en comprend la raison ; les biologistes français n'ont étudié presque exclusivement que l'*homéotherme forcé* dont la température centrale est tombée de plusieurs degrés, phénomène absolument excentionnel. Les écoles allemande et américaine au contraire se sont intéressées plus spécialement aux phénomènes qui se passent constamment dans l'organisme dès que la température extérieure s'abaisse au-dessous de la neutralité thermique, à un moment où le frisson n'est jamais en cause, et où une simple augmentation de tonus ne peut rendre compte des faits observés. Personne ne nie plus aujourd'hui l'existence de la régulation chimique.

Placé dans un milieu dont la température s'abaisse de 30° C à 29, 28, 27, 26, etc. le rat augmente ses échanges de 5 % de leur valeur par chute de 1° sans présenter trace de frisson. Placé à — 15° C, le lapin augmente ses échanges de 60 à 120 % sans frissonner, sans que fléchisse sa température centrale. Il faut admettre avec LEFÈVRE que le foie, qui a normalement la température la plus élevée de l'organisme, glande la plus importante par sa masse et siège de réactions métaboliques multiples, doit prendre une part importante à cette augmentation de chaleur. Il n'est évidemment pas exclu que les oxydations s'accélérent également dans les autres tissus, y compris les muscles en dehors de toute contraction volontaire ou involontaire.

Limitons notre raisonnement au cas particulier du foie, dont le rôle dans la thermogenèse de réchauffement est en somme accepté. *Devons-nous admettre qu'au moment où l'homéotherme accroît sa calorification sous l'influence du froid toutes les catégories d'oxydation dont le foie peut être le siège augmentent simultanément ?*

Les recherches de E. LE BRETON [104] permettent déjà de répondre négativement. Elle a montré de façon directe l'indépendance de la vitesse d'oxydation de l'alcool — importante dans cet organe — d'avec la grandeur des oxydations totales.

On peut également se demander si les oxydations dans les-

quelles l'extra-chaueur trouve sa genèse après ingestion de protides, et qui se passent pour une grande part dans le foie (désamination, formation d'urée, combustion ou remontée au glucose des restes ternaies) sont pour tout ou partie accélérées lorsque la régulation chimique réflexe entre en jeu. Autrement dit, ces réactions se passent-elles ou non dans le système enzymatique de la thermorégulation ?

Un homéotherme ayant fait un repas de protides est soumis à un froid tel que ses échanges augmentent notablement. Deux cas peuvent se présenter :

1° L'extra-chaueur de l'A. D. S. des protides va se développer dans un temps d'autant plus court que la calorification sera plus grande, tout en gardant la même valeur absolue.

2° Ou bien, en dépit de l'augmentation de la calorification, l'A. D. S. va évoluer dans le temps avec une vitesse identique à celle trouvée pour la neutralité thermique, ce qui montrera qu'aucune des réactions d'oxydation des protides ne se passe dans le système enzymatique de la thermorégulation, n'est catalysée par les hormones du froid.

Pour résoudre ce problème, nous avons institué sur le lapin de nombreuses expériences dont nous exposerons ici le plan général :

Connaissant, chez un animal donné, la durée et la courbe d'évolution dans le temps de l'A. D. S. d'un protide déterminé (peptone de Witte), telle qu'elle se manifeste dans les conditions du métabolisme basal, on refait une mesure de l'action dynamique spécifique chez ce même sujet maintenu à basse température après ingestion de la peptone, pendant un temps correspondant à la première moitié de la courbe d'évolution de l'A. D. S. A ce moment, on ramène brusquement l'animal à la neutralité thermique et on continue la mesure des échanges jusqu'au retour à la valeur basale. Dans ces conditions on peut voir si la seconde moitié de la courbe d'évolution de l'extra-chaueur due à la peptone est superposable ou non à celle qu'on obtient à la neutralité thermique. Si la courbe indique une réduction de niveau de l'extra-chaueur, ou un raccourcissement de la durée d'évolution, c'est que l'accélération des échanges totaux par le froid a entraîné celle des réactions responsables de l'action dynamique spécifique.

Tel est le schéma général des expériences faites : elles sont pénibles puisque l'A. D. S. pouvant durer 20 heures, elles demandent tantôt à l'un, tantôt à l'autre des collaborateurs un travail de nuit.

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES A RÉALISER.

a) *Espèce utilisée.* — Nous avons choisi le lapin, peu désigné *à priori* puisqu'il est herbivore, parce que cet animal est calme, supporte sans agitation un long confinement dans les cages, et parce que nous en avons une grande habitude. Nous connaissons bien la durée du jeûne à lui imposer pour avoir son métabolisme basal (voir LE BRETON [103] et [103 bis]).

Pour rendre nos résultats plus homogènes, nous avons pris exclusivement des mâles de race pure sélectionnés, dits « Blancs de Vienne ». En choisissant cette race, nous fûmes d'ailleurs mal inspirés ; elle est active, éveillée, et ne possède pas la passivité rencontrée chez les lapins de basse-cour. Néanmoins, nous sommes parvenus à choisir des sujets calmes présentant un métabolisme bien constant.

b) *Protide à employer pour l'A. D. S. : mode d'administration.* — Le lapin ayant encore après 2 à 3 jours de jeûne l'estomac rempli de résidus cellulotiques alimentaires, il fallait employer un protide en solution, ayant déjà subi la digestion gastrique, afin qu'il fût très rapidement évacué et résorbé.

Nous nous sommes adressés à la *peptone de Witte* dont nous avons un stock homogène. A la dose élevée de 6 g. par kilogramme de poids vif, elle donne toujours une action dynamique spécifique assez forte (1). Elle était administrée à l'état de sirop assez épais, chauffé à 38° ; on poussait cette solution visqueuse dans la sonde gastrique à l'aide d'une seringue de LUER.

c) *Particularités de l'A. D. S. de la peptone chez le lapin.* — L'action dynamique spécifique provoquée chez le lapin par les doses que nous avons employées peut donner des augmentations du métabolisme de 30 et même 40 %, et durer 15, parfois même 20 heures avant retour aux valeurs basales. On trouvera ci-joint des courbes montrant de telles actions dynamiques spécifiques (courbes des fig. nos 1 à 3).

d) *Température à réaliser pour avoir une ample régulation chimique (sans frisson) : mode d'obtention, particularités de la thermogénèse de réchauffement.* — Les sujets à métabolisme basal constant, répondant à la peptone de Witte par une forte

(1) Dans nos recherches antérieures, en restant au-dessous de cette dose, nous n'obtenions pas régulièrement l'A. D. S. [147 et 147 bis].

A. D. S. à terminaison aussi nette que possible étant sélectionnés, restait à fixer le refroidissement nécessaire au déclenchement d'une forte thermogenèse de réchauffement. L'augmentation du métabolisme provoquée par le froid doit être importante, puisque l'A. D. S. élève déjà les échanges de 30 à 40 % ; elle épargne donc la thermorégulation tant que la perte de chaleur due au froid ne dépasse pas cette valeur. Il faut donc refroidir assez le sujet pour accélérer dans des proportions notables les oxydations liées à la thermorégulation. Nous avons choisi un abaissement de température tel que l'animal augmentât sa calorification totale *de 100 % en moyenne*.

Ainsi, un lapin ayant un métabolisme de base de 2 cal./kg./heure sera soumis à un froid élevant ses échanges à 4 cal./kg./heure. S'il a reçu de la peptone, ses échanges seront augmentés de ce fait d'environ 0,6 calorie. Par suite, l'augmentation du jeu de la régulation chimique sera responsable de $4 - (2 + 0,6) = 1,4$ calorie.

Cette production de 1,4 calorie correspond à une très grande augmentation des oxydations liées à la thermorégulation, car chez le lapin, animal à régulation physique puissante, les « restes de thermorégulation chimique » au métabolisme de base sont peu de chose. En effet, nos animaux vivent à 18° et leur neutralité thermique est atteinte vers 21°. Si nous estimons ces restes de thermorégulation à 15 % des échanges basaux (chiffre dont l'ordre de grandeur nous est fourni par les recherches sur l'alcool), soit 0,3 calorie par kg./heure, l'action du froid les amènera à 0,3 calorie + 1,4 calorie = 1,7 calorie, soit une augmentation de 460 %. Si les réactions relevant de l'A. D. S. sont liées en tout ou en partie à l'activité du système d'oxydations de la thermorégulation, ces réactions devront se trouver considérablement accélérées par le maintien au froid de l'animal durant 4 à 8 heures. Pour augmenter de 60 à 120 % le métabolisme basal des lapins par le jeu de la thermogenèse réflexe de réchauffement, il nous a fallu amener l'atmosphère des cages de mesure à — 15° C environ. On verra décrit plus loin les dispositifs employés.

TECHNIQUES UTILISÉES

POUR LES MESURES DE CALORIMÉTRIE RESPIRATOIRE.

Nous avons utilisé pour nos recherches la technique classique dite « en circuit fermé » mise au point par BENEDICT et ses colla-

borateurs pour l'étude des petits homéothermes. Elle est trop connue pour que nous la décrivions en détail. Les consommations d'oxygène sont lues directement sur un spiromètre et l'acide carbonique est déterminé par pesée. Nous n'avons pas utilisé de cages à fermeture hydraulique, mais hermétique, à vis de serrage pour le couvercle. Elles ont été décrites par Ch. KAYSER et plus récemment par E. LE BRETON [104]. On trouvera dans ce dernier travail a description des procédés employés dans notre laboratoire pour la fixation de l'acide carbonique; dans la technique de BENEDICT on n'emploie jamais de barboteurs, l'eau est fixée à la sortie de la cage sur des colonnes à ponce sulfurique à bouchons rodés.

La pompe qui assure la circulation de l'air dans le circuit est une petite pompe à palettes parfaitement étanche travaillant dans un bain d'huile (1). Les spiromètres employés sont du type Tissot, ou Gad-Krogh; leur capacité est au maximum de 3 lit. Ils ne sont utilisés que comme appareils de zéro et remplis d'oxygène à l'aide de jauges de précision en verre, calibrées. Pour des lapins de 3 kg. on emploie des jauges de 750 à 1.500 cm³ ce qui permet de ne faire de lectures que toutes les 30 ou 60 minutes. Les spiromètres, placés en dérivation sur le circuit, ne servent en somme qu'à y injecter les quantités d'oxygène nécessaires pour compenser exactement les consommations de l'animal durant des temps chronométrés.

Dans nos circuits on trouve toujours à la sortie de la pompe un débitomètre calibré à l'aide d'un rotamètre de précision, et qui permet à tout moment de contrôler le débit de la pompe commandé par le rhéostat du moteur.

L'animal est placé dans la cage de contention, celle-ci dans la cage métallique externe et l'ensemble, une fois les connexions établies, dans un thermostat métallique à eau de 120 litres de capacité, dont la température choisie est maintenue constante grâce au jeu d'un régulateur électrique.

L'emploi des coefficients thermiques, les calculs de correction de l'oxygène consommé à partir des volumes lus sur le spiromètre n'ont pas besoin d'être décrits puisqu'ils sont classiques.

Pour les mesures à — 15° C, les cages étaient placées (2) dans

(1) Cette pompe a été construite sur les indications de G. SCHAEFFER et L. DONTCHIEFF par E. GAUTHIER, mécanicien, 26, rue Daubenton, Paris.

(2) Noter que les cages à contention des animaux ne sont en contact en aucun point avec la cage extérieure. Elles en sont partout séparées par une couche d'air de 25 millimètres environ.

un mélange réfrigérant de glace broyée et sel marin, contenu dans des cuves de brasserie rectangulaires de 120 litres de capacité, entièrement en bois, dont les parois sont épaisses de 25 millimètres (1). La masse de réfrigérant est telle que la température, une fois le régime d'équilibre établi, reste bien constante.

Qu'il s'agisse de mesures faites au froid ou à la neutralité thermique, il importe de prendre quelques précautions pour déterminer, avec la plus grande exactitude, la température de l'*atmosphère* de la cage. Elle est donnée par la moyenne des lectures faites sur deux thermomètres fixés entre la cage de contention et la cage extérieure et placés l'un près de l'arrivée de l'air, l'autre près de la sortie. Des mesures spéciales sont prises pour éviter, dans les expériences faites au froid, la congélation de la vapeur d'eau produite par l'animal dans le tube de sortie d'air de la cage avant l'accès aux fixateurs à ponce sulfurique.

QUESTIONS PRÉLIMINAIRES A RÉSOUDRE.

1° *Constance du métabolisme.*

Toutes les expériences que nous voulions entreprendre demandaient une sélection des sujets à utiliser ; nous n'avons retenu que ceux qui après accoutumance, supportaient sans agitation un séjour de quelques heures dans les cages à métabolisme et dont les échanges basaux étaient constants.

2° *Durée nécessaire au déclenchement de la thermogenèse de réchauffement ; vitesse de retour aux échanges basaux.*

Il nous fallait connaître pour fixer notre technique combien de temps devait s'écouler avant que la forte augmentation de calorification due à l'abaissement de température se manifestât. L'expérience montre qu'elle est réalisée au moment où l'équilibre de température qui règne dans la cage durant toute l'expérience est atteint, la thermogenèse reflexe de réchauffement est presque toujours en pleine action au bout de 60 minutes.

D'autre part, lorsqu'un lapin est resté 4 ou 5 heures à -15°C et qu'on le replace brusquement à $+21^{\circ}$ comme nous étions conduits à le faire, la durée d'installation du nouvel équilibre de température est également suffisante pour que l'animal atteigne à nouveau ses échanges basaux caractéristiques. Cette rapidité

(1) FRUHINSHOLZ, constructeur, à Strasbourg-Schiltigheim.

d'ajustement aux nouvelles conditions de milieu est d'ailleurs classique (PEMBREY). Elle est évidemment plus lente pour un lapin de 3 kg. que pour une souris, mais comme elle est pour la plupart des animaux inférieure à 1 heure elle ne nous a pas gênés. Nous avons trouvé des sujets chez lesquels le retour aux valeurs du métabolisme basal n'était pas aussi rapide et qui gardaient, même après plusieurs heures, une augmentation résiduelle des échanges très mesurable. Ces animaux sont à éliminer.

3^e Action dynamique spécifique.

Nos expériences nous obligeant à déterminer la valeur de l'A. D. S. chez un même sujet, pour une même dose de peptone de Witte, durant deux jours consécutifs et à des températures différentes, il nous a fallu rechercher si, tout effet de la température mis à part, le fait de répéter les deux ingestions de peptone à 24 heures d'intervalle ne constituait pas en lui-même un facteur modificateur de la grandeur ou de la durée d'évolution de l'action dynamique spécifique.

Ce contrôle, l'expérience l'a montré (voir courbes de la fig. 3), était utile. L'A. D. S. se révèle en général, pour une dose de peptone identique, comme moins importante et de durée plus courte le second jour que le premier. Pour éliminer cette influence per-

*Lapin N°173 Blanc de Vienne Poids 2640gr.
Métab. Basal moyen: 451cc de O₂ par kg. heure* } *But de l'expérience:
Effet de 2 ingestions de peptone
à 24h. d'intervalle.*

N° de la mesure	T° exp ^{ce}	Heures	Durées en minutes	O ₂ total en cc	Q.R.	O ₂ kg.h. en cc	Augm. du M.B. en %	Conditions de l'expérience
1	23°	11 ^h 37	12 ^h 52	55	1370	0,72	563	25
2	"		14 ^h 16	84	2058	0,79	552	22
3	"		15 ^h 41	85	2061	0,77	554	23
4	"		16 ^h 32	51	1368	0,80	609	35
5	"	18 ^h 58	19 ^h 54	56	1463	0,76	593	32
6	"		20 ^h 50	56	1348	0,76	552	22
7	"		21 ^h 51	61	1540	0,78	571	27
8	"		22 ^h 49	58	1282	0,76	505	12
9	"		23 ^h 50	61	1368	0,72	503	11
1	23°	12 ^h 29	13 ^h 26	57	1400	0,83	553	23
2	"		14 ^h 49	83	2095	0,81	570	26
3	"		16 ^h 07	78	2066	0,79	597	32
4	"	17 ^h 49	18 ^h 47	58	1401	0,72	543	20
5	"		20 ^h 32	105	2416	0,76	519	15
6	"		21 ^h 34	62	1381	0,72	509	13
7	"		23 ^h 12	98	2099	0,78	484	7
8	"		0 ^h 14	62	1330	0,76	485	7

TABLEAU IV.

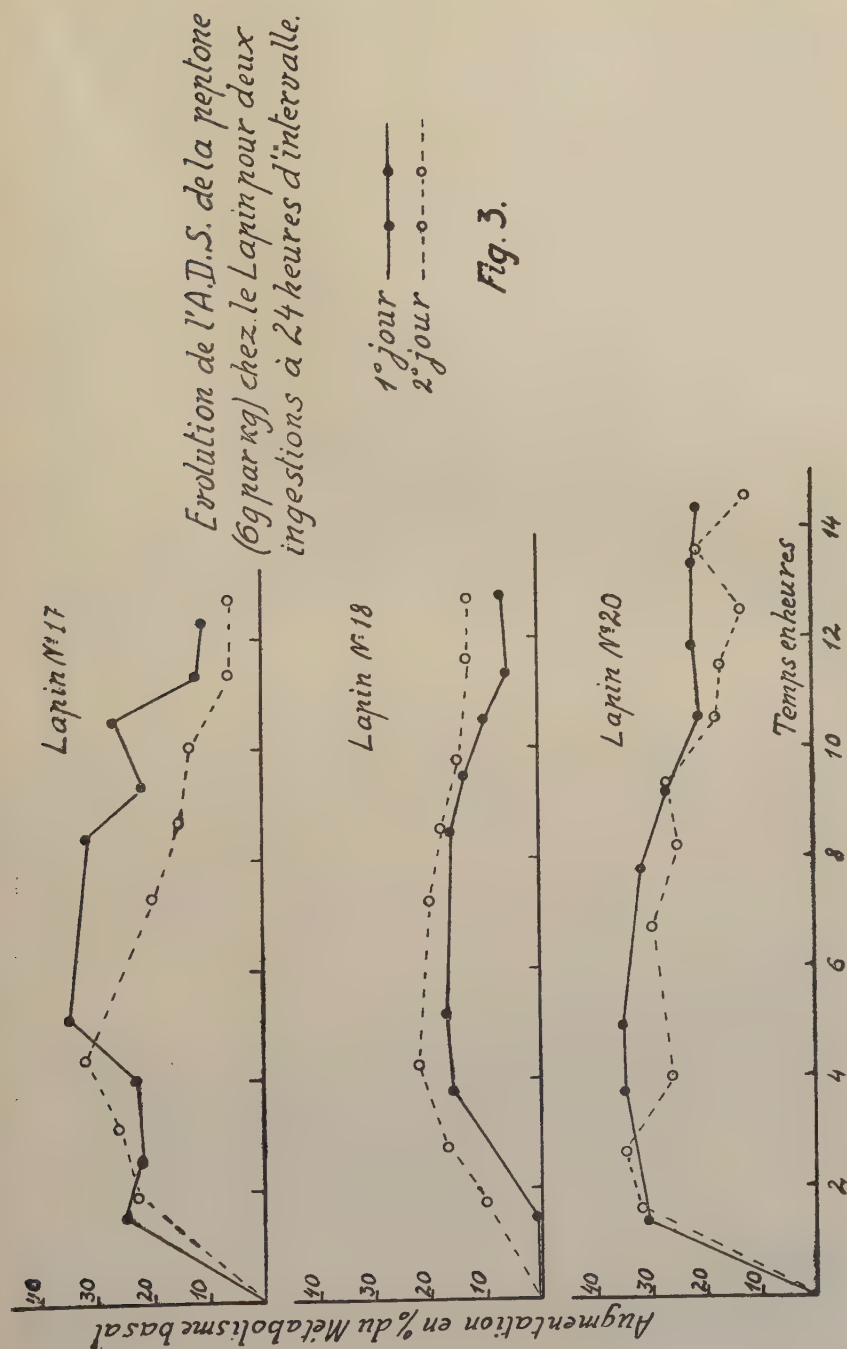


FIG. 3.

turbatrice et qui pouvait jouer *contre nous* si la mesure de l'A. D. S. au froid avait toujours été faite le second jour, nous avons pris soin de pratiquer cette dernière tantôt avant, tantôt après l'expérience réalisée à la neutralité thermique. Les résultats ayant servi à établir la figure 3 sont rassemblés dans les Tableaux nos IV, V et VI.

<i>Lapin N° 208 Blanc de Vienne Poids 2485g.</i> <i>Métal. Basal moyen: 473cc de O² par kg. heure</i>					<i>But de l'expérience:</i> <i>Effet de 2 injections de peptone</i> <i>à 24h d'intervalle.</i>		<i>Conditions de l'expérience</i>	
N° de la mesure	T° expé ^{ce}	Heures	Durées en minutes	O ² total en cc	Q.R.	O ² Kg.h. en cc	Augm. du M.B. en %	
1	22°5	12h27 — 13h22	55	1425	0,79	620	31	<i>Poids = 2485g.</i> <i>Après jeûne de 60h l'animal</i> <i>reçoit le 4, 1.37 à 11h35; 20 gr</i> <i>de Peptone Witte (estomac)</i> <i>← Sorti de la cage</i>
2	"	14h35 — 15h52	77	2053	0,74	639	35	
3	"	— 17h09	77	2054	0,76	639	35	
4	"	18h36 — 19h58	82	2115	0,73	626	32	
5	"	— 21h19	81	2017	0,76	601	27	
6	"	— 22h44	85	2022	0,75	573	21	
7	"	— 0h10	86	2050	0,76	577	22	
8	"	— 1h35	85	2036	0,73	577	22	
9	"	— 2h04	29	683	0,84	572	21	
1	22°8	12h48 — 13h41	53	1347	0,76	625	32	<i>Poids: 2480g</i> <i>Le 5. 1.37 à 11h40, reçoit 20 gr</i> <i>de Peptone Witte (estomac)</i> <i>← Sorti de la cage</i>
2	"	— 14h57	76	1986	0,74	638	35	
3	"	— 16h20	83	2009	0,82	596	26	
4	"	— 17h40	80	2009	0,82	615	30	
5	22°3	19h21 — 20h18	57	1364	0,79	591	25	
6	"	— 21h39	81	1984	0,77	600	27	
7	"	— 22h39	60	1369	0,73	559	18	
8	"	— 23h39	60	1359	0,76	555	17	
9	"	— 0h42	63	1369	0,77	536	13	
10	"	— 1h40	58	1366	0,75	572	21	
11	"	— 2h43	63	1378	0,74	551	12	

TABLEAU V.

Lapin N° 188 Blanc de Vienne Poids 2640 gr.
Métab. Basal moyen: 565 cc. de O² par kg. heure

But de l'expérience:
Effet de 2 injections de peptone
à 24 h. d'intervalle.

N° de la mesure	T° expé ^{re}	Heures	Durées en minutes	O ² total en cc	Q. R.	O ² kg. h. en cc	Augm. du M.B. en %	Conditions de l'expérience
1	23°	11 ^h 54-12 ^h 49	55	1377	0,76	567	0	Après 1 jeûne de 60 h l'animal reçoit le 8.1.37 à 10 ^h 50, 16 gr de Peptone Witte (estomac) ← Sorti de la cage
2	"	13 ^h 51-15 ^h 26	95	2737	0,79	656	16	
3	"	16 ^h 37	71	2055	0,75	660	17	
4	"	18 ^h 56-19 ^h 43	47	1349	0,79	655	16	
5	"	20 ^h 55	72	2058	0,76	644	14	
6	"	21 ^h 45	50	1381	0,75	624	10	
7	"	22 ^h 36	51	1348	0,77	601	6	
8	"	23 ^h 30	54	1418	0,76	604	7	
1	23°	12 ^h 33-13 ^h 22	49	1355	0,89	620	10	Le 9.1.37 à 11 ^h 10, 16 gr de Peptone Witte ← Sorti de la cage
2	"	14 ^h 34	72	2077	0,81	659	17	
3	"	16 ^h 04	90	2748	0,77	691	22	
4	"	17 ^h 53-18 ^h 50	57	1711	0,77	680	20	
5	"	20 ^h 35	105	3097	0,76	668	18	
6	"	21 ^h 23	48	1380	0,74	651	15	
7	"	22 ^h 15-23 ^h 29	64	1806	0,79	640	13	
8	"	24 ^h 18	49	1394	0,75	642	13	

TABLEAU VI.

EXPÉRIENCES CONCERNANT L'INFLUENCE DE LA THERMOGÉNÈSE RÉFLEXE DE RÉCHAUFFEMENT SUR L'ÉVOLUTION DE L'A. D. S.

Nous ne donnons qu'une partie des expériences faites par L. DONTCHEFF et G. SCHAEFFER, l'uniformité des résultats rendant inutile d'en multiplier ici les exemples. Sur 12 lapins étudiés, nous rapportons les données numériques concernant 4 sujets.

Dans les Tableaux n° VII à n° X sont rassemblées les valeurs indiquant pour chaque animal l'évolution des Quotients Respiratoires, de la consommation d'oxygène, de la production calorique, sous l'influence d'une ingestion de peptone à la neutralité thermique d'une part, et chez l'animal soumis au froid d'autre part. Dans ce dernier cas, dès l'ingestion de peptone, les lapins étaient immédiatement placés à — 15° C durant 6 à 8 heures, puis ramenés à 22° C jusqu'à disparition de l'A. D. S. ce qui marquait la fin de l'expérience. Ce sont ces chiffres expérimentaux qui ont servi à établir les courbes des Figures n° 1 et n° 2 illustrant clairement les faits observés.

Lapin N° 16 ♂ Blanc de Vienne Poids : 2470 gr
 Métab. Basal moyen : 429 cc par kg. heure

But de l'expérience :
 Action du froid sur évolution
 de A.D.S.

N° de la mesure	T° expér ^{se}	Heures	Durées en minutes	O ² total en cc	Q.R.	O ² kg.h. en cc	Augm. du M.B. en %	Conditions de l'expérience
1	23°	11 ^h 32 - 12 ^h 28	56	1100	0,75	477	11	Après 1 jeûne de 64 ^h l'animal reçoit le 11. 1.37 à 10 ^h 20, 19gr de Leptone Witte (estomac) ← Sorti de la cage
2	..	- 13 ^h 38	70	1725	0,75	597	39	
3	..	- 14 ^h 47	69	1716	0,75	604	41	
4	..	- 15 ^h 59	72	1720	0,78	576	34	
5	..	17 ^h 58 - 19 ^h 13	75	1720	0,72	562	31	
6	..	- 20 ^h 29	76	1722	0,75	547	27	
7	..	- 21 ^h 48	79	1740	0,75	534	24	
8	..	22 ^h 54 - 0 ^h 11	77	1730	0,74	547	27	
9	..	- 1 ^h 29	78	1665	0,75	519	21	
10	..	- 2 ^h 37	68	1345	0,79	482	12	
11	..	- 3 ^h 45	68	1394	0,74	503	18	
1	-15°	10 ^h 08 - 11 ^h 12	64	2403	0,89	909	122	Le 12. 1.37 à 8 ^h 10, reçoit 15gr de Leptone Witte (estomac) Refrain à 8 ^h 30 Réchauffé à 15 ^h 25 ← Sorti de la cage
2	-14°5	- 12 ^h 35	83	2824	0,89	828	93	
3	-14°	- 14 ^h 12	97	3385	0,99	849	98	
4	23°	16 ^h 42 - 17 ^h 50	68	1424	0,76	513	19	
5	..	- 19 ^h 22	92	2033	0,78	538	25	
6	..	- 20 ^h 55	93	2048	0,75	532	24	
7	..	- 22 ^h 00	65	1360	0,73	512	19	
8	..	23 ^h 40 - 24 ^h 49	69	1393	0,82	491	14	
9	..	1 ^h 49 - 3 ^h 00	71	1376	0,75	463	8	
10	..	- 4 ^h 16	76	1379	0,78	440	2	

TABLEAU VII.

Lapin N° 26 ♂ Blanc de Vienne Poids 2655 gr
 Métab. Basal moyen : 453 cc de O² par kg. heure

But de l'expérience :
 Action du froid sur évolution
 de l'A.D.S.

N° de la mesure	T° expér ^{se}	Heures	Durées en minutes	O ² total en cc	Q.R.	Q ² kg.h. en cc	Augm. du M.B. en %	Conditions de l'expérience
1	23°	12 ^h 00 - 13 ^h 22	82	2021	0,81	556	23	Après 1 jeûne de 72 ^h l'animal reçoit le 23.3.37 à 10 ^h 45, 16gr de Leptone Witte (estomac) ← Sorti de la cage
2	..	- 14 ^h 58	96	2581	0,82	608	34	
3	..	- 16 ^h 32	94	2631	0,79	633	40	
4	..	- 17 ^h 40	68	1970	0,71	651	44	
5	..	19 ^h 31 - 22 ^h 49	198	5142	0,79	587	30	
6	..	0 ^h 17 - 1 ^h 44	57	1346	0,78	534	18	
7	..	- 2 ^h 38	84	2025	0,76	555	22	
8	..	- 3 ^h 08	90	2038	0,74	512	13	
1	-15°	11 ^h 56 - 13 ^h 27	91	4010	0,86	995	119	Le 24.3.37 à 10 ^h 10, reçoit 16gr. de Leptone Witte, puis refroidi Réchauffé à 16 ^h 30.
2	-15°	- 15 ^h 10	103	4801	0,78	1053	132	
3	23°	16 ^h 23 - 17 ^h 32	69	2009	0,77	657	45	
4	..	- 18 ^h 55	83	1996	0,77	547	21	
5	..	- 20 ^h 45	110	2660	0,77	547	21	
6	..	- 22 ^h 10	85	2008	0,76	533	17	
7	..	- 23 ^h 40	90	2020	0,74	507	12	

TABLEAU VIII.

Lapin N° 153 Blanc de Vienne Poids 2730 gr.
Métab. Basal moyen: 474 cc-de O² par kg. heure

But de l'expérience:
Action du froid sur évolution
de l'A.D.S.

N° de la mesure	T° exp ^{er}	Heures	Durées en minutes	O ² total en cc	Q. R.	O ² kg. h. en cc	Augm. du M.B. en %	Conditions de l'expérience
1	23°	11 ^h 32 - 12 ^h 42	70	1991	0,74	623	31	Après 1 jeûne de 68 ^h l'animal reçoit le 28.1.37 à 10 ^h 30, 16 gr. de Leptone Witte (estomac) ← Sortie de la cage
2	..	- 13 ^h 58	76	1981	0,77	576	22	
3	..	- 15 ^h 03	65	1976	0,78	670	41	
4	..	18 ^h 45 - 20 ^h 19	94	2638	0,75	616	30	
5	..	- 21 ^h 06	47	1292	0,76	599	26	
6	..	- 22 ^h 17	71	2023	0,75	628	32	
7	..	- 23 ^h 32	75	2060	0,78	604	27	
8	..	- 24 ^h 51	79	1976	0,77	553	17	
9	..	- 2 ^h 34	103	2642	0,74	563	19	
10	..	- 3 ^h 56	82	2003	0,74	534	13	
11	..	- 5 ^h 18	82	1997	0,75	538	14	
12	..	- 6 ^h 42	84	1987	0,75	516	9	
13	..	- 7 ^h 42	60	1336	0,77	494	4	
1	-14°	13 ^h 46 - 15 ^h 18	92	3994	0,83	956	102	Le 29.1.37 à 11 ^h reçoit 16 gr de Leptone Witte, puis refroidi Réchauffé à 19 ^h 45.
2	-16°	- 16 ^h 54	96	3194	0,78	731	54	
3	-16°	- 19 ^h 00	126	3969	0,81	692	46	
4	23°	21 ^h 32 - 22 ^h 41	69	2014	0,74	636	34	
5	..	- 0 ^h 15	94	2621	0,76	615	30	
6	..	- 1 ^h 45	90	2612	0,75	638	35	
7	..	- 3 ^h 15	90	2612	0,75	634	34	
8	..	- 4 ^h 47	92	2688	0,73	644	36	
9	..	- 6 ^h 20	93	2621	0,74	628	32	
10	..	- 7 ^h 34	74	1991	0,75	593	25	
11	..	9 ^h 05 - 10 ^h 21	76	1974	0,72	567	20	
12	..	- 12 ^h 05	104	2626	0,78	566	20	

TABLEAU IX.

Lapin N° 103 Blanc de Vienne Poids 3105 gr.
Métab. Basal moyen: 420 cc de O² par kg. heure

But de l'expérience:
Action du refroidissement sur la
courbe d'évolution de l'A.D.S.

N° de la mesure	T° exp ^{er}	Heures	Durées en minutes	O ² total en cc	Q. R.	O ² kg. h. en cc	Augm. du M.B. en %	Conditions de l'expérience
1	23°	11 ^h 35 - 12 ^h 25	50	1380	0,77	536	28	Après 1 jeûne de 64 ^h , l'animal reçoit le 11.1.37 à 10 ^h 05, 18 gr de Leptone Witte (estomac) ← Sortie de la cage
2	..	- 13 ^h 37	72	2093	0,77	562	34	
3	..	- 14 ^h 46	69	2036	0,76	570	36	
4	..	- 15 ^h 55	69	2058	0,78	572	36	
5	..	18 ^h 02 - 19 ^h 14	72	2060	0,76	553	32	
6	..	- 20 ^h 26	72	2062	0,75	553	32	
7	..	- 21 ^h 40	74	2081	0,75	537	28	
8	..	- 22 ^h 58	78	2057	0,74	506	21	
9	..	- 0 ^h 16	78	2059	0,74	510	21	
10	..	- 1 ^h 37	61	1772	0,73	505	20	
11	..	- 2 ^h 45	68	1717	0,76	489	16	
12	..	- 3 ^h 40	55	1387	0,77	485	15	
1	-14°5	10 ^h 04 - 11 ^h 12	68	1845	0,90	523	25	Le 12.1.37 à 8 ^h 25, reçoit 18 gr de Leptone Witte. Refroidi immédiatement à (-10° à 9 ^h) Réchauffé à 15 ^h 10.
2	-13°5	- 12 ^h 42	90	2888	0,81	624	49	
3	-13°5	- 13 ^h 42	60	2700	0,80	870	107	
4	23°	16 ^h 30 - 17 ^h 39	69	2013	0,75	572	36	
5	..	- 19 ^h 21	102	2688	0,77	506	21	
6	..	19 ^h 25 - 21 ^h 04	99	2736	0,76	534	27	
7	..	- 22 ^h 00	56	1406	0,78	490	17	
8	..	23 ^h 12 - 0 ^h 29	77	2053	0,73	516	23	
9	..	- 1 ^h 50	81	2061	0,73	492	17	
10	..	- 3 ^h 07	77	2065	0,73	516	23	
11	..	- 4 ^h 03	56	1382	0,75	481	14	

TABLEAU X.

Fig. 1.

Evolution de l'A.D.S. de la peptone (6g par kg)
chez le Lapin maintenu à la neutralité thermique.

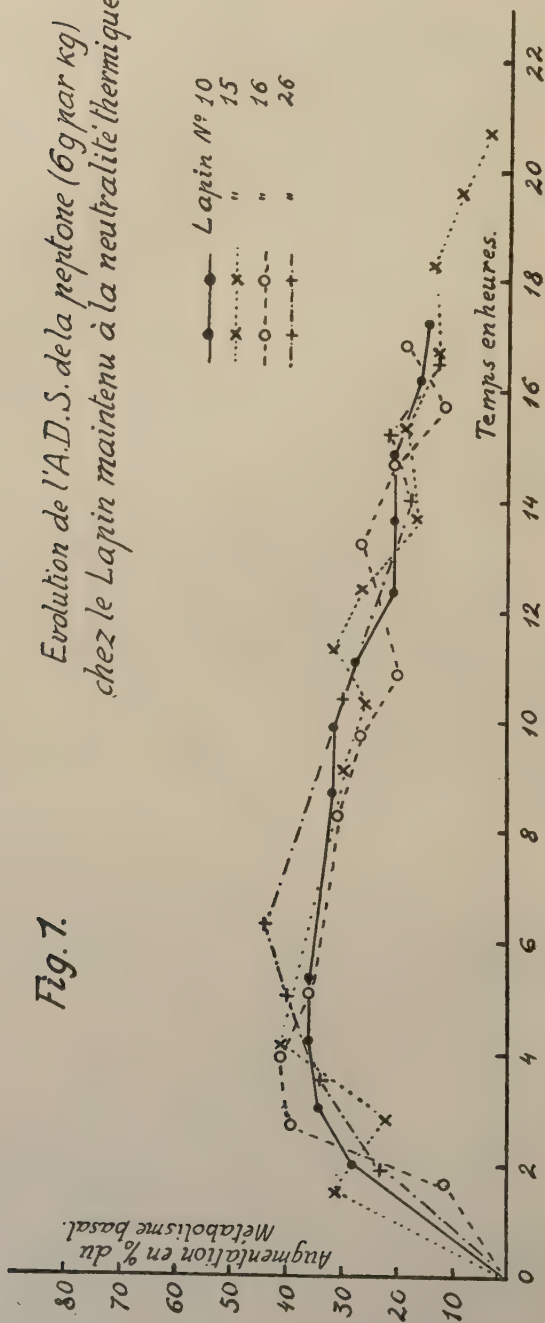


Fig. 1.

Fig. 2.

Evolution de l'A.D.S. de la pentone (6 g par kg) chez le Lapin maintenu quelques heures à -15° puis à la neutralité thermique (à partir de ↓).

—●— Lapin N° 10
 ...x... " 15
 ---o--- " 16
 -+-- " 26

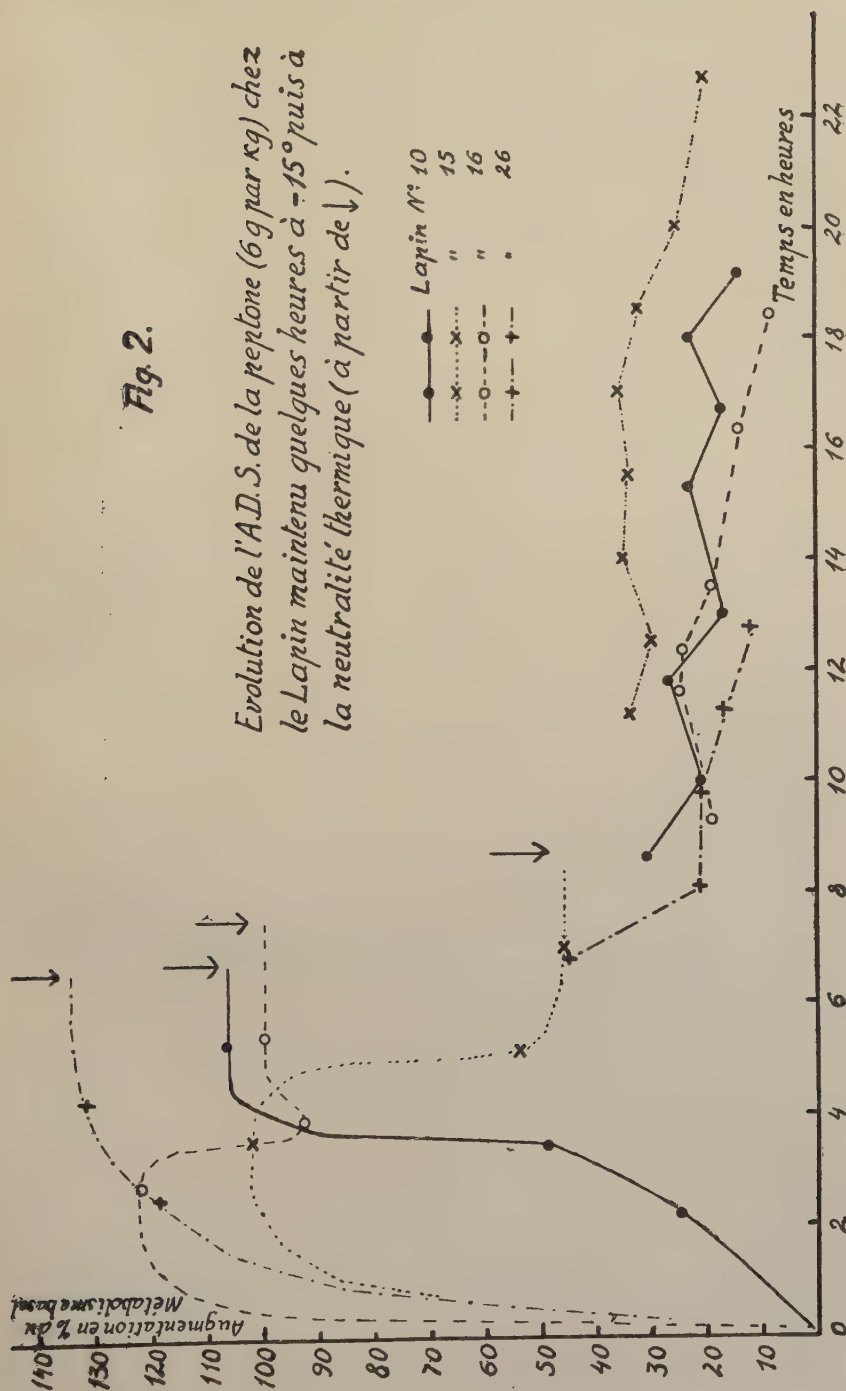


FIG. 2.

EXAMEN DES RÉSULTATS.

Quelles augmentations d'échanges ont été obtenues chez nos lapins refroidis après ingestion de peptone de Witte ? Chez le sujet n° 10 le séjour à -15°C a été de 6 heures et a comporté une augmentation moyenne de 60 % de la calorification ; chez le n° 15, l'augmentation moyenne a été de 80 % durant 8 heures. Quant aux lapins 16 et 26, ils ont eu respectivement un métabolisme de 110 % et 120 % au-dessus de la normale durant 7 et 8 heures. Ces augmentations correspondent à une production moyenne de 4 calories par kilogramme de poids vif durant au moins 6 heures, soit $4 \times 6 = 24$ calories par kilogramme. D'autre part, l'ingestion de 6 g. de peptone par kilogramme représentait un apport calorique de $3,6 \text{ calories} \times 6 = 21$ calories par kilogramme de poids du corps. Donc, si la peptone avait servi à couvrir les échanges totaux durant le froid, la quantité donnée était à peine suffisante pour y parvenir pendant le séjour à -15° , et l'A. D. S. se serait manifestée uniquement durant cette période. Or il est facile, en plaçant l'une sur l'autre les courbes de façon à ce que les coordonnées coïncident, de voir qu'après le séjour à basse température l'évolution de l'extra-chaleur pour un animal donné reste la même que la veille, quand le lapin était constamment à la neutralité thermique : la fin des courbes d'A. D. S. au froid se superpose à celle des courbes témoins.

En résumé, *on voit dans nos expériences que l'action dynamique spécifique se poursuit en grandeur et en durée comme celle des animaux témoins en dépit d'un doublement des échanges totaux, et d'une augmentation correspondante d'environ 400 % des oxydations spécifiquement liées à la thermogenèse réflexe de réchauffement (frisson exclus) (1).*

Il est donc évident que le froid n'a pas augmenté la vitesse des processus responsables de l'apparition d'extra-chaleur ; il n'y a pas d'accélération du métabolisme des protides par les hormones de la thermorégulation.

Mais ici un commentaire s'impose : on pourrait dire que les faits constatés s'expliquent si les hormones dont le froid provoque la libération ne peuvent pas modifier la vitesse de désamination,

(1) Le chiffre d'augmentation de 400 % est justifié par le calcul indiqué page 97.

premier stade du métabolisme des protides, et qui commande tous les autres. Pour répondre à cette question il faudrait savoir si, à la neutralité thermique, la vitesse de désamination est plus grande que celle de la disparition des restes ternaires. Peut-on dire que les cétoacides résultant de la désamination tendent à s'accumuler dans l'organisme par suite d'une formation plus rapide que leur oxydation ou leur transformation en réserves ? Si cette question se pose, c'est — nous l'avons vu — qu'on a voulu attribuer l'origine de l'extra-chaleur à l'un et l'autre de ces groupes de réactions.

Si les cétoacides tendent normalement à s'accumuler au cours de l'évolution de l'A. D. S., celle-ci serait pour une part de sa production très en retard sur la désamination, et continuerait encore cette dernière une fois terminée. Nous pourrions alors conclure fermement que les hormones du froid n'accélèrent ni la désamination, ni l'évolution ultérieure des restes ternaires désaminés.

Malheureusement nous avons peu de données expérimentales solides nous permettant de choisir entre les deux possibilités énoncées, et elles sont par quelques points contradictoires.

Les très intéressants travaux de J. MURRAY LUCK [111 à 114] et de ses collaborateurs ont apporté d'utiles informations sur la rapidité de disparition de l'azote aminé dans l'organisme et la vitesse de synthèse de l'urée, variable suivant l'acide aminé considéré, mais toujours beaucoup plus lente que l'attaque des aminoacides. On ne trouve pas d'expériences systématiques comportant le dosage des cétoacides — d'existence peut-être éphémère — dans le sang ou dans les organes.

Au cours de recherches faites sur des rats nourris de viande, Von KUTHY [98] voit un parallélisme complet entre les courbes exprimant l'évolution de l'extra-chaleur et l'ammoniémie durant la manifestation de l'A. D. S. Ceci ne signifie pas à notre avis que l'extra-chaleur et la *désamination* évoluent parallèlement. La teneur en ammoniac du sang n'est à tout moment fonction que de la différence des vitesses de formation d'ammoniac d'une part, et de transformation de ce corps en urée d'autre part ; on peut donc hésiter à en tirer autre chose qu'une indication.

Le travail de BORNSTEIN de 1929 [30] montre qu'après injection de glycocolle ou d'alanine dans les veines du chien, l'ammoniémie maximale est atteinte au bout d'une heure ; 60 minutes plus tard elle est déjà retombée alors que la production d'extra-chaleur est en pleine manifestation. Quand glycocolle ou alanine

sont *ingérés*, l'ammoniémie atteinte est toujours plus basse et le maximum plus tardif qu'après injection ; il est contemporain de la plus grande aminoacidémie. La formation d'urée est plus lente : il y a un retard net de l'uréogénèse. Reste le cas de l'ingestion de viande ; elle donne une ammoniémie tardive, nette au bout de 4 à 6 heures. Après 8 heures, l'ammoniac atteint dans le sang une valeur qui est 3 à 5 fois celle du jeûne, ce qui montre qu'il est libéré plus rapidement que transformé en urée.

Dans leurs recherches de 1933, LEWIS et LUCK [106] montrent qu'après administration de glycolle au rat, la production d'extra-chaleur et la désamination se manifestent toutes deux très rapidement.

Cet examen des travaux expérimentaux qui nous ont paru être les plus directement en rapport avec la question que nous avons posée, ne nous permet donc pas de savoir *pourquoi* la vitesse de l'A. D. S. des protides reste intangible quand il y a, sous l'action du froid, décharge réflexe d'adrénaline et de sympathine (1). Ces hormones sont-elles sans action sur la vitesse de la désamination oxydative seule, ou également impuissantes à accélérer les opérations éventuellement productrices d'extra-chaleur dans lesquelles seraient intéressés les restes ternaires ? Nous ne saurions le dire, mais *nous pouvons en tout cas affirmer en nous appuyant sur nos expériences que les protides ne font pas partie des métabolites dont l'oxydation est accélérée dans la thermogénèse réflexe de réchauffement.*

Mais nous tirons de nos recherches une autre conclusion fort précieuse pour la théorie de l'indépendance des systèmes physiologiques d'oxydation que nous soutenons ici [150]. Au moment même où, sous l'influence d'excitations hormonales, les combustions s'accélèrent dans les cellules hépatiques, la désamination oxydative des aminoacides qui se fait comme on le sait pour la plus grande partie dans le foie, s'exécute avec une vitesse inchangée dans ces mêmes cellules.

Nous ne croyons pas qu'on puisse nier l'intérêt de la théorie de l'indépendance des systèmes physiologiques d'oxydation qui est fortement appuyée par des arguments biochimiques comme nous l'avons vu et surtout par les expériences de LE BRETON [104].

(1) Les expériences de EDLBACHER, GUNNAR BLIX, AHLGREN, BRUNO KISCH, etc., concernant l'action de l'adrénaline sur la désamination ont toutes été faites *in vitro*.

Cet auteur a montré que l'alcool éthylique qui peut couvrir 70 % des échanges chez certains homéothermes, brûle dans l'organisme avec une vitesse invariable quand les oxydations augmentent de 100 % sous l'influence du froid chez les petits mammifères, ou quand elles augmentent du fait du travail musculaire. Dans ces deux cas, toutes les augmentations de calorification portent donc sur des catégories d'oxydations relevant d'autres systèmes enzymatiques que celui qui brûle l'alcool, et n'admettant pas ce dernier comme substrat. Cette constatation faite pour tout l'organisme, est également applicable au tissu hépatique, dont les échanges sont accélérés durant la lutte contre le froid et qui, par ailleurs, oxyde plus d'alcool que n'importe quel autre parenchyme.

On voit de même dans les expériences de L. DONTCHEFF et G. SCHAEFFER que dans la cellule hépatique, les oxydations qui relèvent du système enzymatique sensible aux hormones du froid peuvent être quintuplées sans que le système de la désaminase présent dans cet organe modifie en rien sa vitesse de travail. La désaminase et probablement les autres déshydrases intervenant dans le métabolisme des protides travaillent indépendamment du système enzymatique de la régulation chimique réflexe.

En un mot, nous pourrions dire que ni l'alcool ni les protides ne sont des aliments « thermogènes », en réservant ce nom aux métabolites dont l'oxydation se fait dans le système enzymatique de la thermorégulation, par des voies conduisant à une libération rapide de toute leur énergie chimique sous forme de chaleur.

Quels sont donc les combustibles dont l'oxydation est accélérée par les hormones du froid et qui mériteraient par suite cette appellation de « thermogènes » ?

On sait que de très nombreux travaux sont nés des recherches de LA FRANCA qui, en 1909, montra le premier que l'adrénaline augmentait les échanges totaux. BOOTHBY et SANDIFORD, dès 1923, introduisirent la notion de « Calorigenic action » de l'adrénaline qu'ils étudièrent en détail.

Les recherches de CANNON et de ses collaborateurs QUERIDO, BRITTON, BRIGHT (1926) montrèrent que l'homéotherme (chien, homme) soumis au froid, présente entre autres réponses réflexes se faisant dans le domaine du sympathique une décharge d'adrénaline (et de sympathine) provoquant une réponse pilomotrice (érection des poils) ainsi qu'une élévation des échanges allant jusqu'à 30 % qu'ils assimilèrent à la « régulation chimique » de RUBNER. Ce n'est que dans un deuxième temps qu'on voit

apparaître le frisson qui, à lui seul, chez les espèces étudiées, relève la calorification de 60 à 90 %.

Nos connaissances sur le rôle de la thyroïde et de sa sécrétion interne ayant simultanément progressé, on en arriva bientôt à une conception soutenue par l'école américaine, largement établie par les recherches histophysiologiques de CRAMER : celle de la double régulation hormonale des échanges : surrénalienne et thyroïdienne. L'adrénaline et la sympathine seraient les hormones actives dans la thermogenèse réflexe de réchauffement, donc les hormones de réponse immédiate ; c'est ce que l'on vérifie quand on injecte ces substances dans les veines. La thyroxine au contraire peut augmenter les échanges de 150 %, mais demande plusieurs jours pour manifester son optimum d'action. C'est l'hormone de la régulation d'adaptation à la température moyenne du milieu (involution saisonnière de la thyroïde chez les mammifères, en fonction du sommeil chez les hibernants, etc.).

Mais quelles substances vectrices d'énergie chimique sont brûlées pour le réchauffement sous l'influence de ces hormones ?

En 1914, MAYER et SCHAEFFER [125] montraient les premiers que chez le chien « forcé » par le froid, on voyait disparaître au cours du retour à l'homéothermie une grande partie des graisses du foie, tandis que d'importants remaniements s'observaient dans les phosphatides. Ils attirèrent l'attention sur le rôle que pouvait jouer la combustion des graisses dans le réchauffement. Dès cette époque d'ailleurs, LEATHES montrait que le foie intervient dans la préparation des graisses à la combustion (1).

Amenée à ce point, la question devait rester longtemps sans progresser, car l'attention des expérimentateurs restait surtout captée par les modifications considérables apportées au métabolisme des glucides par l'adrénaline, hormone du froid de CANNON. Mais vers 1928 les travaux de CORI donnèrent au problème un aspect nouveau. Comme BORNSTEIN (1921), CORI montra que si l'adrénaline élève le quotient respiratoire des animaux bien nourris, c'est que la grande lactacidémie qu'elle provoque (aux dépens du glycogène musculaire) fait tomber la réserve alcaline et déplace l'acide carbonique du sang. Mais si l'on donne l'adrénaline à des animaux à jeun, et qu'on fait des mesures portant sur plusieurs heures pour que la réserve alcaline se rétablisse, on voit

(1) G. SCHAEFFER, Le métabolisme des graisses et les travaux de LEATHES. *Arch. Med. experim.*, 1913, 25, p. 503-522.

des chutes nettes du quotient respiratoire montrant que l'adrénaline provoque une combustion des graisses. Elle peut même conduire dans certaines conditions au blocage de l'oxydation des sucres (GOTTSCHALK, 1925).

Sans nous attarder à l'explication donnée par CORI de ce phénomène, remarquons d'autre part que depuis 1926 un nombre considérable de travaux (1) montraient qu'après injection d'adrénaline on avait une chute importante de la lipémie et de la cholestérinémie (entre autres : A. FLEISCH (1926), P. TORÖK (1926), LOW et PFEILER (1927), STÖRRING (1928), GEIGER et SCHMIDT (1928), etc.). Ces recherches ont été faites avec des techniques de valeurs inégales. La combustion des graisses déclenchée par l'adrénaline ressort également des recherches d'ANDERSON et ANDERSON (1927) qui prouvèrent que des acétonuries de types divers étaient considérablement renforcées par l'adrénaline, cette hormone stimulant temporairement l'oxydation des graisses.

Reprenant ces questions avec A. POLLAK, nous avons vu [151] par une méthode de dosage pondéral très précise (LEMELAND), supérieure à la plupart de celles qui furent employées, que les injections sous-cutanées d'adrénaline provoquaient bien chez le lapin des chutes considérables de la lipémie et de la cholestérolémie. De plus, en mesurant les échanges de l'animal par la technique de BENEDICT en circuit fermé entre le moment de l'injection et celui de la saignée, nous avons pu mettre en évidence que les plus grandes chutes de lipémie coïncidaient avec les pourcentages les plus grands de production calorique au-dessus du métabolisme basal. Les recherches de A POLLAK ont montré par ailleurs l'arrêt de ces graisses par le foie (C. R. Soc. Biol. 1938, 127).

Récemment enfin, par la méthode des Quotients respiratoires, Ch. KAYSER [80 et 81] montrait dans le laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, que chez une série de petits homéothermes, au cours de la régulation chimique qui précède ou accompagne le frisson et lors de l'hyperadrénalinémie réflexe de CANNON, les extra-calories recueillies proviennent exclusivement de la combustion des graisses (Q. R. des extra-calories voisin de 0,70).

Il ressort donc des travaux que nous venons d'examiner que l'homéotherme luttant efficacement contre l'abaissement de tem-

(1) La bibliographie complète s'en trouve dans la thèse à l'impression de notre élève A. POLLAK (Faculté de Médecine de Strasbourg, 1938).

pérature du milieu sans être forcé par le froid, répond par des décharges d'adrénaline et de sympathine *qui accélèrent instantanément la combustion des graisses par le système enzymatique spécifique de la thermogenèse réflexe de réchauffement*, ainsi que les opérations qui en sont préparatoires. Les graisses méritent dans ce cas l'appellation de thermogènes, ceci n'exclut évidemment pas qu'elles puissent être oxydées par d'autres systèmes enzymatiques en libérant leur énergie sous d'autres formes que la chaleur. Nous ne connaissons actuellement pas de métabolites exclusivement thermogènes.

Les expériences de G. SCHAEFFER et L. DONTCHEFF démontrent par contre que la vitesse du métabolisme des protides, caractérisée par l'évolution des courbes d'action dynamique spécifique, n'est nullement modifiée par les hormones du froid. Ce métabolisme échappe, comme les oxydations liées à la respiration élémentaire, à l'influence de la thermogenèse réflexe de réchauffement qui s'installe chez l'animal soumis brusquement à une basse température durant quelques heures.

3^o Actions de quelques anesthésiques sur l'évolution de l'A. D. S. des protides.

Quelques auteurs se sont jadis demandé ce que devenait l'A. D. S. des protides sous l'influence de l'anesthésie. *A priori*, cette question paraît peu intéressante ; on ne voit pas pourquoi — quel que soit le mécanisme présidant à la genèse de l'extra-chaleur — la mise hors de cause du système nerveux de la vie de relation, sensibilité et motricité, pourrait modifier l'allure de phénomènes qui ne sont contrôlés dans toutes leurs phases que par le système organovégétatif.

Nous nous contenterons donc de rappeler que GUTTMACHER et WEISS (1927), donnant de l'uréthane à des lapins, ne virent pas disparaître l'A. D. S. du glycolle ou du glucose tant que l'anesthésie ne fut pas assez profonde pour compromettre gravement l'homéothermie.

Si nous avons étudié à notre tour les augmentations d'échanges provoquées par la peptone chez le lapin soumis à l'influence de ce même anesthésique, c'est qu'il présente à nos yeux un intérêt spécial. *In vitro* il inhibe les oxydations en supprimant le fonctionnement du complexe déshydrogénése-codéshydrogénése, et non pas en empêchant le fonctionnement du système WARBURG-KEILIN.

C'est le départ et le transport de l'hydrogène qui sont paralysés par cette classe de poisons cellulaires, et non l'activation du cyto-

*Effets de l'uréthane sur l'évolution de l'A.D.S. de la peptone chez le Lapin
(Méthode de Haldane)*

N° animal	Poids en g.	Métab. basal en Cal.kg.h. avant l'expérience	Q. R.	Conditions de l'expérience	N°s et durées des périodes de mesure	Métabol. en Cal.kg. heure	Q. R.	Augment. des échanges en %
<u>59</u>	3175	1,94	0,73	Reçoit à 16 ^h 20g. peptone et à 20 ^h 2,6g. uréthane (dans estomac)	1 ^e de 16 ^h 30 - 19 ^h 30	2,34	0,77	+ 21
					2 ^e " 20 ^h 30 - 23 ^h 30	2,40	0,75	+ 24
					3 ^e " 1 ^h - 7 ^h	2,31	0,74	+ 20
					4 ^e " 8 ^h - 12 ^h	2,14	0,71	+ 10
<u>56</u>	3260	1,98	0,75	Idem	1 ^e de 16 ^h 45 - 19 ^h 45	2,53	0,79	+ 27
					2 ^e " 20 ^h 45 - 23 ^h 45	2,45	0,805	+ 23
					3 ^e " 1 ^h 15 - 7 ^h 15	2,18	0,77	+ 10
					4 ^e " 8 ^h 15 - 12 ^h 15	2,05	0,74	+ 3,5
<u>108</u>	2530	2,42	0,74	Reçoit à 12 ^h 16g. peptone et à 15 ^h 30, 2g. uréthane (dans estomac)	1 ^e de 12 ^h 30 - 15 ^h	3,13	0,81	+ 29
					2 ^e " 16 ^h - 18 ^h 30	3,20	0,78	+ 32
					3 ^e " 19 ^h 15 - 22 ^h	2,90	0,76	+ 20
					4 ^e " 23 ^h - 3 ^h	2,52	0,75	+ 4
					5 ^e " 4 ^h - 7 ^h	2,35	0,76	+ 3
<u>103</u>	2700	2,25	0,73	Reçoit à 12 ^h 15 17g. peptone et à 15 ^h 45, 2,2g. uréthane (dans estomac)	1 ^e de 12 ^h 45 - 15 ^h 15	2,95	0,75	+ 31
					2 ^e " 16 ^h 15 - 18 ^h 15	2,98	0,76	+ 32
					3 ^e " 19 ^h 30 - 22 ^h 30	2,73	0,76	+ 21
					4 ^e " 23 ^h 15 - 4 ^h	2,58	0,77	+ 14
					5 ^e " 4 ^h 15 - 7 ^h 15	2,31	0,73	+ 3

TABLEAU XI.

chrome et de l'oxygène par le ferment respiratoire de WARBURG (cas de KCN).

Les expériences faites dans notre laboratoire par Miss Mary DAWBARN et E. LE BRETON [55] avaient mis d'autre part en évidence les faits suivants : l'uréthane ne modifie pas les échanges totaux de la souris, du rat, du lapin, si on utilise des doses liminaires d'uréthane juste suffisantes pour entraîner la résolution musculaire, et si on conserve durant les mesures le lapin à 24°, le rat et la souris à 30°. Par contre, si on fait dans de telles conditions la détermination directe du coefficient d'éthyloxydation, on voit que la combustion de l'alcool (exprimée en mg. par kg.) est abaissée d'environ 30 %. Les auteurs interprètent cette constatation comme révélant l'action élective de l'uréthane sur le système enzymatique complexe oxydant l'alcool et que LE BRETON assimile à celui de la « respiration élémentaire ». A la neutralité thermique, le fléchissement des oxydations relevant de ce facteur est compensé *in vivo* par une augmentation dans d'autres systèmes. On pouvait donc se demander si l'uréthane, qui réduit la vitesse d'oxydation de l'éthanol, ne diminuerait pas l'intensité des oxydations responsables de l'A. D. S, nous renseignant ainsi sur le type auquel elles appartiennent.

Les recherches que nous avons faites sur le lapin [149] ont donné les résultats suivants : *l'action dynamique spécifique se poursuit sans modifications si on donne l'uréthane (0,8 g. par kg.) à des animaux ayant ingéré 6 g. de peptone par kilogramme, 3 heures auparavant.*

Dans le Tableau XI ci-contre, on trouvera 4 exemples de ces expériences (1).

Ce résultat permet de conclure que contrairement à l'alcool qui est oxydé selon le « type IV » de DIXON (voir page 69) avec intervention de plusieurs transporteurs d'hydrogène, les réactions génératrices de l'A. D. S. appartiennent à un système plus simple où l'oxydation se fait par l'oxygène moléculaire non activé (type I) ou par le système WARBURG-KEILIN (type III), sans intervention de codéhydrase et autres transporteurs d'hydrogène. C'est aussi à ce type d'oxydations, nous l'avons dit, que doivent appartenir celles relevant du système physiologique de la thermorégulation. Nous verrons que cette similitude est un argument en faveur de la théorie de l'A. D. S. à laquelle nous aboutissons.

(1) Notons que la chlorétone en ingestion (1,5 cm³ d'une solution à 10 % par kg.) ne modifie pas non plus l'A. D. S. de la peptone.

4^o Modifications de grandeur de l'A. D. S. en fonction des modalités d'ingestion des Protides.

Depuis RUBNER, WILLIAMS, RICHE et LUSK, la plupart des physiologistes qui ont voulu étudier l'A. D. S. ont toujours donné dans leurs expériences des doses considérables de protéides *en une fois*, condition qui semble nécessaire pour obtenir des réactions absolument typiques. Les réponses montrent qu'au-dessus d'une certaine dose l'extra-chaaleur est grossièrement proportionnelle à la quantité de protides ingérée. Ceci ressort aussi bien des expériences de A. GIGON que de celles de l'école de LUSK.

Mais déjà dans RUBNER ([P]. ; p. 109 et 153) on peut voir que chez des chiens placés à des températures de 20°, 25°, 30° C, le métabolisme de base étant sensiblement le même pour ces 3 températures, l'ingestion de 100 g. de viande représentant 24 calories sous forme de protides par kilogramme de poids vif, ne modifie nullement le métabolisme. On a :

Calories par kg./24 heures recueillies :

à jeun.....	{ 55 cal. ; 54 ; 56 ;
après la viande.....	{ 55,6 ; 56.

Si maintenant l'animal ingère 200 g. de viande par kilogramme, on a une augmentation faible mais nette de 18 % du métabolisme de base ; enfin, avec 320 g., une augmentation d'échanges de 50 % au-dessus du métabolisme de base. Si l'A. D. S. avait été de 30 % des calories ingérées, 24 calories sous forme de viande par kilogramme de poids du corps auraient dû donner une augmentation de 7 calories par kilogramme pour la durée de l'expérience, soit 28 calories pour l'animal.

D'autre part, RICHARDSON et MASON (1) ont trouvé qu'en donnant à des sujets diabétiques légers ou graves un régime couvrant exactement leurs besoins d'énergie, où albumines, graisses et sucres étaient mélangés dans les proportions mêmes où ils sont consommés au métabolisme de base, *ce métabolisme restait constant* si la ration était ingérée par petites fractions toutes les 2 heures. Commentant ces expériences, Graham Lusk écrivait : « On peut imaginer qu'au cours de la vie normale le foie règle de

(1) *J. of Biol. Chem.*, 1923, 57, 587.

telle façon la composition du sang, qu'il fournit les combustibles pour le maintien du métabolisme basal à niveau constant. Si après une ingestion la quantité de nourriture qui entre en circulation est exactement égale à celle qui est nécessaire aux échanges des tissus, on peut comprendre qu'un tel apport remplace simplement ce que le foie a livré au sang. » Si ce raisonnement s'applique aux expériences de RICHARDSON et MASON, il ne vaut pas pour celles de RUBNER.

Enfin, il est facile de trouver dans la littérature scientifique de nombreuses expériences où, des protides ayant été administrés à des homéothermes, l'A. D. S. n'est pas apparue. Nous citerons à ce propos certaines des recherches de GRAFE [70] et celles que nous avons [publiées en 1934 (SCHAEFFER et LE BRETON [147 et 147 bis]). Nous signalons en effet que si le lapin donne toujours une extra-chaleur notable après ingestion de 6 g. de peptone par kilogramme, les réponses sont irrégulières avec 4 g. ; avec les aminoacides isolés, les irrégularités sont plus fortes encore. Tel sujet répondra par exemple à l'alanine droite et non au glycocolle ; pour un même aminoacide les réponses pourront varier dans des proportions considérables d'un jour à l'autre. GRAFE a publié des observations identiques et WILHELMJ a insisté sur l'influence importante des conditions nutritives du sujet.

Ces constatations montrent que la manifestation de l'extra-chaleur ne se présente pas comme ayant un caractère thermodynamiquement obligatoire, et comme si l'accomplissement de tel ou tel stade du métabolisme des protides devait entraîner inéluctablement le rejet, sous forme de chaleur, d'une certaine quantité de l'énergie chimique libérée : les faits constatés évoquent beaucoup plus l'idée *que l'apparition de l'extra-chaleur nécessite un niveau d'ingestion variable avec l'individu et les conditions physiologiques où il se trouve.*

Nous donnerons ici quelques expériences faites sur l'homme par la méthode spirométrique de BENEDICT qui semblent particulièrement intéressantes de ce point de vue. Elles ont consisté à déterminer chez des sujets entraînés aux mesures, dont le métabolisme basal était parfaitement connu, les consommations d'oxygène qui suivent l'ingestion d'une même quantité de protides prise tantôt en une seule fois, tantôt à doses réfractées toutes les heures durant 6 heures.

Prise en une fois, la caséine fraîchement précipitée (à partir du

lait dégraissé par centrifugation), ou la viande maigre (filet de bœuf) donnaient une A. D. S. représentant bien 25 à 30 % de la valeur calorifique du protide ingéré, avec une courbe typique pour la durée des extra-consommations d'oxygène.

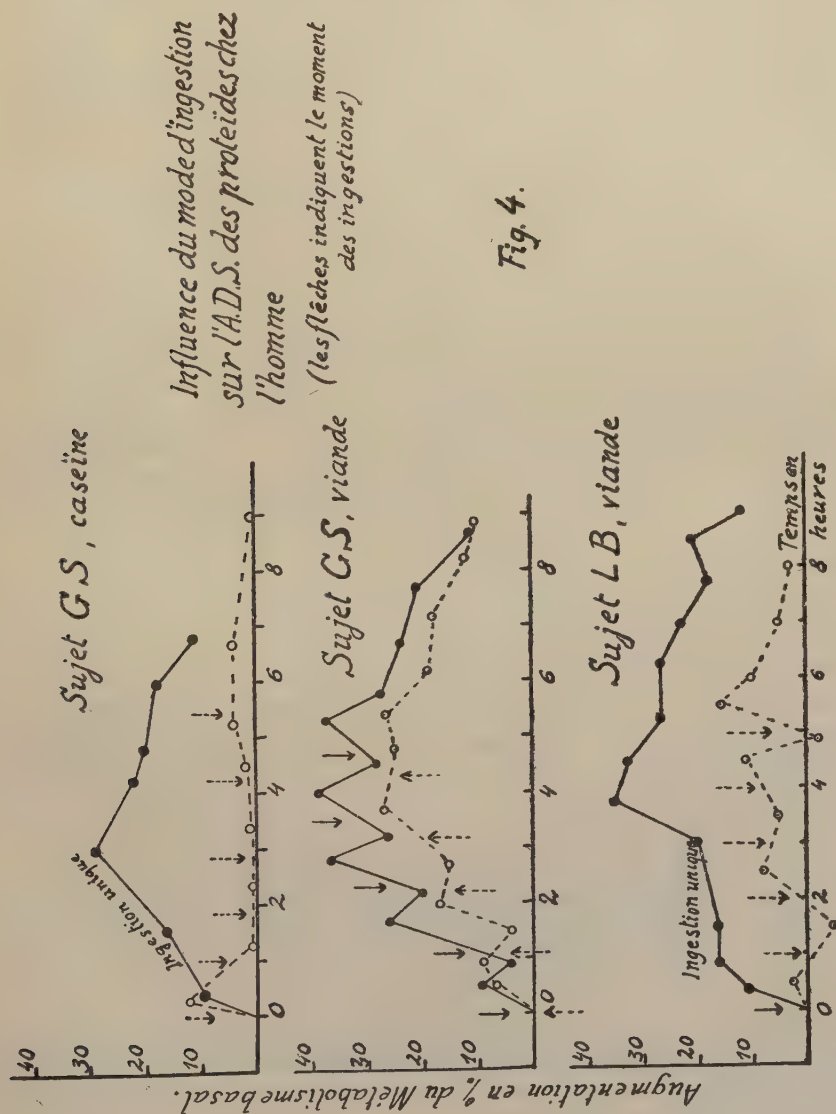


Fig. 4.

FIGURE 4.

Par contre, dans les expériences de fractionnement, on a pu voir tantôt des A. D. S. identiques à celles obtenues dans le cas d'une ingestion massive, tantôt une disparition presque totale de

l'extra-chaaleur. Un même sujet pris à des époques différentes peut présenter l'un ou l'autre de ces types de réactions. Les courbes de la Figure 4 illustrent quelques-uns des résultats obtenus.

On voit que chez le sujet G. S. l'ingestion d'une dose de caséine fraîche correspondant à 120 g. secs et suffisante pour assurer les besoins d'énergie du sujet pendant 7 heures donne une courbe classique d'A. D. S. si l'absorption est faite en une fois ; si cette même quantité est prise à doses réfractées à raison de 20 g. par heure pendant 6 heures on ne voit aucune variation des échanges basaux, aucune A. D. S. en dehors d'un accident initial de la courbe. Par contre, le même sujet ingérant, quelques mois plus tard, de la viande de bœuf (filet maigre à 3,5 g. d'azote %) présente pour des ingestions répétées d'heure en heure de quantités égales : soit à 90 g., soit à 50 g. (1), des évolutions semblables de l'extra-chaaleur celle-ci étant simplement plus faible, comme il fallait s'y attendre, dans le second cas que dans le premier. Le sujet L. B. présente avec la viande le même phénomène que celui observé chez G. S. avec la caséine, c'est-à-dire : une courbe classique d'A. D. S. pour une ingestion massive de 450 g. de viande représentant en protides assez de calories pour couvrir les échanges du sujet durant 7 heures ; une augmentation des échanges faible et irrégulière quand cette même quantité est prise en 6 fois d'heure en heure.

Les faits constatés s'interprètent facilement si on admet que pour un sujet donné, pris dans des conditions physiologiques déterminées, *les manifestations de l'action dynamique spécifique n'apparaissent que pour une certaine aminoacidémie liminaire.*

* * *

Ainsi les recherches expérimentales relatées ici ont permis de dégager certains caractères physiologiques des réactions génératrices de l'A. D. S. des protides :

Inutilisation dans le travail musculaire ;

Identité d'évolution à la neutralité thermique et à basse température chez l'homéotherme, impliquant la non

(1) 90 grammes de filet de bœuf correspondent à 80 calories de protides (courbe en trait plein), 50 grammes à 45 calories de protides (courbe en pointillé).

utilisation des protides dans la thermogénèse réflexe de réchauffement ;

Insensibilité à l'uréthane montrant qu'il s'agit d'oxydations appartenant aux types I et III de DIXON ;

Apparition contingente de l'extra-chaleur, tant que l'ingestion de protides n'atteint pas un certain niveau.

Nous n'avons retenu ici que les faits susceptibles de nous conduire vers des interprétations nouvelles.



CHAPITRE VIII

L'origine de l'action dynamique spécifique des Protides est une excitation du système nerveux sympathique.

Il ressort de la lecture des documents et discussions rassemblés dans ce travail qu'aucune des théories qui prétendent expliquer le mécanisme de l'action dynamique spécifique des protides n'atteint son but. Elles ne peuvent rendre compte que de la genèse d'une faible part de l'extra-chaleur et pas des cas où celle-ci manque totalement. Ce qu'elles avaient de séduisant, c'est l'apparente rigueur conférée par les données bioénergétiques auxquelles elles faisaient appel ; mais en réalité cet aspect quantitatif inéluctable des processus qu'elles invoquaient cadre mal avec les faits expérimentaux, et avec bien des conceptions théoriques.

Nous avons donc été conduits à abandonner ces théories et à considérer le phénomène de l'Action dynamique spécifique des protides d'un autre point de vue. A la suite de nos recherches sur les caractères physiologiques présentés par les réactions qui sont à l'origine de l'extra-chaleur, nous avons été frappés par la similitude existant entre ces caractères et ceux des oxydations se passant dans le système de la thermorégulation. Nous nous sommes alors résolument tournés vers une interprétation physiologique de l'A. D. S. : excitation primaire du système nerveux sympathique par les aminoacides dès que leur taux dans le sang atteint un certain seuil.

L'idée de faire intervenir le système nerveux sympathique dans le contrôle de l'A. D. S. n'est pas neuve. Il y a bien longtemps déjà qu'ABELIN [2, 3], dans le laboratoire d'ASHER, y fut conduit au cours de recherches sur les sympathicomimétiques.

Les pathologistes de l'école viennoise s'emparèrent de cette idée et l'exploitèrent avec plus ou moins de bonheur. L'attention des physiologistes ne fut pas retenue par ces dernières recherches, car ils se souciaient peu d'approfondir les manifestations aberrantes d'un processus dont ils n'avaient encore pu fixer ni la signification, ni le mécanisme normal. ABELIN lui-même devait postérieurement tendre à abandonner l'idée d'un rôle important, mais non précisé par lui, que jouerait le sympathique.

Si l'intéressant mouvement créé par ABELIN et le laboratoire d'ASHER eut des fortunes diverses, c'est aussi qu'en publiant quelques résultats erronés cette école enraya elle-même l'élan qu'elle avait donné. NAKAYAMA (1) par exemple, annonça en 1925 que la double splanchnicotomie ne modifiait pas le métabolisme de base, mais *augmentait* l'action dynamique spécifique de la viande. Cependant, l'examen des protocoles expérimentaux concernant les deux animaux opérés n'emporte pas la conviction : l'un des sujets présentait, d'après l'auteur, des signes nets de réactions péritonéales au moment où furent faites les mesures d'A. D. S. Les deux chiens avaient un métabolisme de base bien peu constant puisque les écarts maxima étaient de $\pm 26 \%$ et de $\pm 23 \%$ respectivement pour chacun d'eux. Enfin, notons que les mesures d'action dynamique spécifique furent faites précocement entre le 8^e et le 15^e jour qui suivaient la splanchnicotomie.

SCHEUCHZER (2) en 1928, travaillant dans le même laboratoire, admet que les $+ 40 \%$ d'augmentation d'échanges dus à l'injection d'adrénaline correspondraient à des réactions d'oxydation utilisables dans le travail, ce que les expériences de RAPPORT réfutent péremptoirement. Ce dernier remarqua au contraire la similitude entre l'extra-chaleur des protides et celle due à l'injection d'adrénaline, du point de vue de leur inutilisation totale dans le travail musculaire et la phase de récupération. L'adrénaline étant apparentée à la tyrosine, il a recherché soit seul [135], soit avec CANZANELLI [45] la valeur et les caractères de l'A. D. S. de cet aminoacide et de ses dérivés chez le chien. Mais il faut attendre 1932 pour trouver dans la littérature des

(1) NAKAYAMA, Der Einfluss der doppelseitigen Durchschneidung des Nervus splanchnicus auf den respiratorischen Umsatz des Hundes. *B. Z.*, 156, 381.

(2) SCHEUCHZER, 1928, *B. Z.*, 201, p. 128.

suggestions précises quant au rôle joué par le sympathique dans l'origine de l'A. D. S.

Au cours de la discussion faisant suite au Rapport que nous avons présenté avec AUBEL en 1932, à la réunion de l'Association des physiologistes de langue française, NOYONS [131] intervint pour signaler les résultats d'intéressantes expériences inédites de son élève LIPS. D'après ces recherches, le tartrate d'ergotamine cristallisé (gynergène) « supprimait ou retardait dans quelques cas l'action dynamique spécifique de la viande chez le chat ». NOYONS ajoutait : « les plus remarquables effets ont été obtenus à la suite de la splanchnicotomie bilatérale. Dans ces conditions, toute A. D. S. disparaît et même après une année de survie, la réaction ne se manifeste plus. La splanchnicotomie unilatérale ne provoque pas la disparition de l'A. D. S. ». Dans cette indication, ne comportant pas l'apport de protocoles expérimentaux, NOYONS, on le voit, était d'une prudence extrême en ce qui concerne le gynergène, mais les résultats qu'il relatait éveillaient évidemment l'idée d'une excitation du sympathique comme phénomène causal de l'A. D. S., excitation inhibée en partie par l'ergotamine, et radicalement supprimée par la section des splanchniques.

Le grand intérêt des expériences du laboratoire de NOYONS se trouva renforcé par les travaux de SZAKALL ([157], 1934 et surtout [158], 1937), qui pratiqua avec beaucoup de soins de nombreuses expériences d'injection d'acides aminés dans les veines (chez le chien). Dans ces recherches, les consommations d'extra-oxygène étaient toujours suivies et les urines analysées. SZAKALL admet que la production d'extra-chaleur n'est pas liée à la désamination, mais la précède. Pour lui, les injections de glutamate de sodium à doses massives dans les veines doivent provoquer des décharges d'adrénaline révélées par une dilatation maximum de la pupille, et qui entraînent une augmentation des oxydations dans le foie. Mais l'auteur admet qu'à la dose employée le glutamate est toxique (dyspnée, vomissements, etc.).

Signalons enfin que dans son intéressante revue de 1935, Ugo LOMBROSO [1] accorde au sympathique un rôle important mais non exclusif, dans la genèse de l'extra-chaleur due à l'ingestion de protides. En dehors de la communication de NOYONS (*loc. cit.*), il invoque des recherches pharmacologiques d'ORESTANO, montrant que les états nutritifs des animaux modifient l'action sur les échanges des poisons sympathico ou parasym-

thicomimétiques, comme ils interviennent pour modifier la grandeur de l'A. D. S.

RECHERCHES PERSONNELLES.

La communication faite par NOYONS en 1932 n'ayant pas été suivie, à notre connaissance, d'une publication des résultats de LIPS, nous avons dû faire des expériences inspirées de celles qu'il rapportait. D'une part, nous avons (G. SCHAEFFER, L. DONTCHEFF et E. LE BRETON) étudié ce que devenait l'action dynamique spécifique de la peptone (6 g. par kg.) chez le lapin dont les splanchniques étaient sectionnés depuis plusieurs mois. Les deux exemples rapportés dans le Tableau n° XII montrent que l'extra-chaleur recueillie chez ces animaux est considérablement réduite par rapport à celle obtenue, toutes choses égales d'ailleurs, chez les animaux normaux (10 à 14 % au lieu de 30 % des échanges basaux); mais l'A. D. S. n'est pas, comme le signalait NOYONS dans le cas du chat, totalement supprimée.

D'autre part, chez cette même espèce, l'injection intraveineuse ou mieux sous-cutanée de tartrate d'ergotamine (gynergène Sandoz) à des doses paralysant le système sympathique *diminue considérablement ou supprime l'augmentation des échanges due à l'ingestion de protides, pendant tout le temps que dure l'action sympathicolytique du poison.*

Dans ces expériences le gynergène était injecté soit 30 à 45 minutes avant l'ingestion de peptone, soit au même moment. Si, ayant ingéré la peptone à des lapins, on attend que l'A. D. S. soit en pleine évolution pour administrer le gynergène, on observe toujours une forte diminution de la production d'extra-chaleur.

Une partie de nos expériences préliminaires concernant les effets de l'ergotamine se trouve consignée dans les Tableaux nos XIII et XIV. L'examen de ces tableaux montre qu'avec une dose de 0,5 mg. de gynergène par kilogramme les manifestations de l'A. D. S. se trouvent supprimées durant environ 6 heures. Après ce temps, l'effet sympathicolytique étant levé, l'extra-chaleur se manifeste à nouveau, mais avec une valeur en général inférieure à ce qu'elle aurait été chez un sujet normal le même nombre d'heures après l'ingestion de peptone. Chez le lapin 68, la dose d'ergotamine employée s'est montrée incapable de supprimer totalement l'extra-chaleur. Avec les injections sous-cutané-

Valeur de l'A.D.S. de la Septone (6g. par kg) chez le lapin
après section des splanchniques.

Métabol. basal avant expérience		Substances données	Heures des mesures	Métabolisme		Variation %
ccO ² /kg.h.	Q. R.			ccO ² /kg.h.	Q. R.	Métab. bas.
<i>Lapin 556 ♂ Poids = 2970 g. Splanchniques sectionnés depuis 5 mois.</i>						
515	0,75	14 ^h 50 17g. Septone Witte	15 ^h 55 - 17 ^h 05	582	0,75	+ 13
			17 ^h 05 - 19 ^h 30	560	0,80	+ 9
			23 ^h 30 - 24 ^h 19	537	0,77	+ 4
<i>Lapin 569 ♀ Poids = 2480 g. Splanchniques sectionnés depuis 7 semaines.</i>						
522	0,77	15 ^h 10 15g. Septone Witte	16 ^h 22 - 17 ^h 48	572	0,78	+ 10
			17 ^h 48 - 19 ^h 38	540	0,85	+ 4
			22 ^h 03 - 23 ^h 05	533	0,85	+ 2

TABLEAU XII.

Action du tartrate d'ergotamine sur l'A.D.S. de la Septone
(ergotamine donnée avant ou avec la septone)

Métabol. basal avant expérience		Substances données	Heures des mesures	Métabolisme		Variation % Métabol. basal
ccO ² /kg.h.	Q.R.			ccO ² /kg.h.	Q.R.	
<u>Lapin 61=4400g</u>		(à 14 ^h 30 1,25 mg. gynergène (sans-culotane) à 15 ^h 15 26 g. peptone	16 ^h 01-17 ^h 18	477	0,69	+ 5
453	0,75		17 ^h 18-18 ^h 49	411	0,93	- 9
			21 ^h 11-23 ^h 14	454	0,75	0
<u>Lapin 62=3920g</u>		(à 14 ^h 30 1 mg. gynergène (sans-culotane) à 15 ^h 15 24 g. peptone	16 ^h 04-17 ^h 32	445	0,75	+10
406	0,72		17 ^h 32-18 ^h 55	508	0,71	+25
			21 ^h 13-23 ^h 36	430	0,73	+ 6
<u>Lapin 65=2220g</u>		(à 10 ^h 30 0,6 mg. gynergène (sans-culotane) à 11 ^h 00 14 g. peptone lendemain 14 g. peptone (sans gynergène)	11 ^h 45-14 ^h 12	550	0,82	+ 4
527	0,71		16 ^h 03-18 ^h 46	555	0,75	+ 5
			21 ^h 22-21 ^h 56	551	0,71	+ 4
			10 ^h 20-11 ^h 53	628	0,77	+19
<u>Lapin 66=2550g</u>		(à 10 ^h 30 0,6 mg. gynergène (sans-culotane) à 11 ^h 00 15 g. peptone	11 ^h 48-14 ^h 15	650	0,76	+ 8
601	0,75		16 ^h 06-18 ^h 33	596	0,91	- 1
			21 ^h 26-21 ^h 53	567	0,80	- 6
<u>Lapin 67=2890g</u>		1 ^{er} jour à 14 ^h 15 18 g. peptone 2 ^e " à 9 ^h 15 1,5 mg. gynergène (saïne) 18 g. peptone	15 ^h 22-18 ^h 04	515	0,78	+21
424	0,76		10 ^h 22-12 ^h 03	412	0,76	- 3
			13 ^h 31-15 ^h 10	418	0,79	- 2
			18 ^h 06-19 ^h 34	484	0,74	+14
			22 ^h 06-23 ^h 06	467	0,78	+10
<u>Lapin 68=2700g</u>		1 ^{er} jour à 14 ^h 30 18 g. peptone 2 ^e " à 9 ^h 20 1,5 mg. gynergène (saïne) 18 g. peptone	15 ^h 25-18 ^h 09	548	0,76	+33
411	0,76		21 ^h 44-22 ^h 45	502	0,82	+22
			10 ^h 26-12 ^h 07	452	0,77	+10
			13 ^h 35-15 ^h 14	463	0,81	+12
			18 ^h 08-19 ^h 45	485	0,76	+18
<u>Lapin 69=2680g</u>		1 ^{er} jour à 11 ^h 45 17 g. peptone 2 ^e " à 8 ^h 50 1,5 mg. gynergène (saïne) 17 g. peptone	22 ^h 09-23 ^h 17	450	0,80	+10
423	0,77		13 ^h 50-16 ^h 08	552	0,76	+30
			17 ^h 55-19 ^h 19	547	0,77	+29
			9 ^h 58-11 ^h 46	443	0,71	+ 7
<u>Lapin 70=2440g</u>		1 ^{er} jour à 11 ^h 35 16 g. peptone 2 ^e " à 9 ^h 1,3 mg. gynergène (saïne) 16 g. peptone	14 ^h 51-16 ^h 55	495	0,75	+17
501	0,78		13 ^h 52-16 ^h 08	622	0,79	+24
			17 ^h 59-19 ^h 21	605	0,79	+21
			10 ^h 00-11 ^h 47	479	0,78	- 4
			14 ^h 55-16 ^h 54	564	0,81	+13

TABLEAU XIII.

*Action du tartrate d'ergotamine sur l'évolution de l'A.D.S.
de la peptone (ergotamine après peptone.)*

Métab. basal avant expérience	Substances données		Heures des mesures	Métabolisme		Variation % Métab. bas.
	ccO ² /kg.h.	Q.R.		ccO ² /kg.h.	Q.R.	
<u>Lapin 71</u> = 3680 g. 398	{ à 11 h 45 22 g. peptone (estomac) à 14 h 45 2 mg. gynergène (veine)		12 h 48 — 14 h 17	491	0,70	+ 23
<u>Lapin 72</u> = 3220 g. 427	{ à 11 h 50 19 g. peptone (estomac) à 14 h 45 2 mg. gynergène (veine)		16 h 08 — 17 h 50 12 h 50 — 14 h 19	435 564	0,71 0,80	+ 9 + 32
<u>Lapin 73</u> = 3270 g. 398	{ à 11 h 45 20 g. peptone (estomac) à 15 h 00 1,7 mg. gynergène (veine)		16 h 09 — 17 h 48 12 h 49 — 14 h 09	514 482	0,79 0,82	+ 18 + 21
<u>Lapin 74</u> = 2310 g. 438	{ à 11 h 45 14 g. peptone (estomac) à 15 h 05 1,1 mg. gynergène (veine)		15 h 35 — 18 h 00 12 h 48 — 14 h 21	428 572	0,74 0,85	+ 7 + 31
<u>Lapin 75</u> = 2150 g. 451	{ à 12 h 05 13 g. peptone (estomac) à 14 h 40 1,2 mg. gynergène (veine)		15 h 33 — 17 h 46 13 h 06 — 14 h 06	544 630	0,78 0,74	+ 24 + 40
<u>Lapin 76</u> = 2480 g. 401	{ à 12 h 10 15 g. peptone (estomac) à 14 h 45 1,25 mg. gynergène (veine)		15 h 52 — 18 h 02 13 h 07 — 14 h 07 15 h 54 — 18 h 09	588 542 485	0,75 0,80 0,78	+ 30 + 35 + 21

TABLEAU XIV.

nées, bien que la dose employée fût plus faible (0,25 mg. par kg.) les effets obtenus ont été plus nets : l'action du poison se prolonge ici durant 10 heures environ. On peut remarquer que pour le lapin 62 la dose de gynergène utilisée fut insuffisante. Nous avons tenu à faire figurer dans nos tableaux l'exemple des lapins 68 et 62 qui montre que la quantité d'ergotamine à employer pour inhiber les effets du sympathique n'a pas de caractère fixe, mais qu'elle varie avec les individus, comme on le voit constamment dans les essais pharmacologiques concernant les effets recherchés sur d'autres processus.

Bien entendu, des expériences témoins ont été faites pour mettre en évidence l'action propre du gynergène sur la valeur du métabolisme de base. La dose de 0,5 mg. dans les veines abaisse légèrement les échanges et les amène d'emblée au niveau le plus bas que l'on puisse constater pour le sujet étudié placé dans les conditions du métabolisme de base. Si après avoir mesuré le métabolisme basal d'un lapin injecté de gynergène on lui donne 6 g. de peptone de WITTE par kilogramme (dans l'estomac), il n'y a pas production d'extra-chaleur par rapport à cette valeur minimum.

Les expériences que nous rapportons ici permettent de conclure *que le phénomène causal de l'apparition d'extra-chaleur caractérisant l'A. D. S. est une excitation du système nerveux sympathique par les aminoacides*, dès que leur concentration dans l'organisme atteint une certaine valeur. Cette excitation libère les hormones sympathicomimétiques : adrénaline et sympathine ; ce sont elles qui déclenchent les oxydations génératrices d'extra-chaleur. Ces dernières se passent dans un système enzymatique spécifique indépendant. On comprend dès lors qu'elles ne puissent se substituer à celles qui se passent au métabolisme basal. Les expériences faites pour étayer cette conclusion résistent, pensons-nous, à l'examen critique.

EXAMEN CRITIQUE DES EXPÉRIENCES.

1° La splanchnicotomie double pratiquée depuis plus de 45 jours — temps suffisant pour que la dégénérescence des fibres adrénalinosécrétrices soit réalisée — n'entraîne pas dans nos expériences la disparition totale de l'A. D. S. des protides trouvée par LIPS ; mais nos résultats sont, d'après nous, abso-

lument conformes à ce que l'on pouvait attendre. En effet deux cas sont à considérer : ou l'adrénaline n'est pas la seule hormone déterminant l'A. D. S. mais aussi la sympathine, et il va de soi que la simple section des splanchniques ne peut supprimer la totalité de l'extra-chaaleur, ou bien l'adrénaline est seule en cause et même dans ce cas nos résultats s'expliquent. Examinons ce deuxième cas.

Si l'excitation due aux aminoacides n'est pas *purement périphérique*, un reste d'extra-chaaleur était à prévoir puisque la *dénervation des surrénales n'était pas complète* dans nos expériences.

CANNON et son école admettent que chez le chien et le chat la surrénale n'est totalement déconnectée que si les filets nerveux venant des trois ganglions de la chaîne lombaire ont été sectionnés, ce qui ne fut pas le cas dans nos expériences préliminaires. Un reste d'extra-chaaleur de l'ordre de 10 %, tel que celui constaté par nous après splanchnicotomie double sans plus, pourrait donc s'expliquer si des filets nerveux venant de la chaîne lombaire ont été respectés, voire des fibres venant de la chaîne thoraco-lombaire ou des ganglions cœliaque et mésentérique supérieur (1). La destruction complète de la moelle de D^I à L^{IV} selon la technique de HERMANN assurerait évidemment la déconnexion complète des surrénales.

Si l'excitation due à l'hyperaminoacidémie n'est pas centrale mais purement périphérique, la contradiction qui existe entre nos résultats préliminaires et ceux de LIPS s'explique encore parfaitement, et les résultats de SGROSSO (2) nous permettent de la comprendre. Cet auteur déconnecte les surrénales chez le chien en sectionnant les splanchniques, reséquant la chaîne sympathique depuis le pôle inférieur du rein jusqu'au thorax, et en détruisant enfin tout le tissu nerveux qui entoure les gros vaisseaux de l'abdomen depuis le tronc cœliaque jusqu'à l'artère mésentérique inférieure. Trois mois après, il trouve (en utilisant l'anastomose surrénalo-jugulaire de Tournade) que les surrénales déconnectées répondent toujours aux excitants chimiques directs : nicotine, candicine, coneïne.

Si les aminoacides agissent comme excitants périphériques, directement sur les cellules chromaffines surrénaliennes jouant

(1) HERMANN et ses élèves semblent bien partager cette opinion.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXX, 270.

le rôle de ganglions orthosympathiques périphériques et jouissant par suite d'une activité autonome, nos résultats s'expliquent parfaitement encore. GALLONI a récemment montré dans le laboratoire d'HERMANN (1) que les capsules surrénales énervées ne dégénèrent pas et restent capables d'adrénalinogenèse ; elles sécrètent moins que les glandes normales mais répondent toujours aux excitants chimiques directs.

Que l'excitation due aux aminoacides soit à la fois centrale et périphérique ou qu'elle ne présente qu'un seul de ces deux caractères, l'existence d'une extra-chaaleur résiduelle due à l'ingestion de protides est plus facile à comprendre que la suppression *totale* de ce processus après section pure et simple des grands et petits splanchniques. Nous poursuivons présentement nos recherches sur cette question.

2° Si nous comprenons bien le texte de NOYONS, la suppression des manifestations de l'action dynamique spécifique par l'ergotamine n'était pas régulière dans les expériences faites par LIPS sur le chat. Contrairement à cet auteur, nous trouvons chez le lapin que pour des doses suffisantes de gynergène, variables dans des limites étroites avec les animaux, la disparition de l'extra-chaaleur est totale pendant tout le temps que dure l'action sympathicolytique. Les effets de ce poison peuvent évidemment s'expliquer que l'une seulement, ou les deux hormones sympathiques soient en cause.

* * *

Comment se fait l'excitation du sympathique lors de l'hyperaminoacidémie qui suit un repas de protides ? Où s'exerce-t-elle ? Est-elle centrale ou périphérique ?

Là encore nos expériences préliminaires ne permettent pas d'apporter une réponse définitive. *A priori*, l'action des acides aminés ingérés ou injectés pourrait porter sur les centres adrénalinosécréteurs hypothalamiques ou sur ceux de la moelle allongée (HOUSSEY et MOLINELLI), sur les centres bulbaires (TOURNADE, HERMANN) ou sur ceux que JOURDAN situe dans

(1) Thèse de Lyon (1937).

les 4 ou 5 premiers segments cervicaux de la moelle, puisque tous ces centres peuvent être atteints par voie sanguine. Mais comme nous l'avons vu, une action périphérique s'exerçant sur les cellules chromaffines surrénaliennes n'est pas exclue. Nous n'avons pas à envisager ici pour le moment la question de savoir si entre ces derniers et les fibres adrénalinosécrétrices splanchniques sont intercalés des appareils à fibres cholinergiques, les résultats que nous publions ne permettant pas d'aborder cette question dès à présent.

* * *

Quelles sont les hormones sympathiques qui se trouvent libérées sous l'influence des aminoacides ? L'adrénaline et la sympathine entrent-elles simultanément en jeu ?

En ce qui concerne la première de ces substances, son intervention dans la genèse de l'extra-chaleur due aux protides ne paraît pas douteuse ; la splanchnicotomie double qui réduit l'adrénalinogenèse diminuant la valeur de l'A. D. S. Mais on ne peut dire que l'extra-chaleur résiduelle observée chez les animaux opérés trouve exclusivement son origine dans un reste de sécrétion d'adrénaline, une intervention de la sympathine n'étant pas exclue, comme nous l'allons voir. Les expériences d'injection d'ergotamine ne permettent pas de trancher la question, ce poison supprimant les effets de ces deux hormones.

En effet, l'excitation des fibres sympathiques post-ganglionnaires libère également dans les appareils terminaux un autre médiateur chimique, la *sympathine*, de structure polyphénolique (Z. BACQ) et de propriétés très voisines de l'adrénaline. Si les surrénales constituent un réservoir d'adrénaline, le foie accumule et sécrète peut-être d'importantes quantités de sympathine. GAYET (1) signale qu'au cours d'expériences faites chez CANNON il a observé les faits suivants : lorsqu'on excite même 10 fois de suite les nerfs du foie (2) chez le chien décapulé

(1) Association des Physiologistes, 6^e réunion. *Ann. de Physiol.*, 1932, 8, p. 365.

(2) Il s'agit des nerfs suivant le tronc artériel commun par lequel arrive au duodéno-pancréas le sang du tronc cœliaque.

(préparé selon CANNON pour mettre en évidence l'action de la sympathine sur le cœur) on voit que les décharges d'hormones sont toujours aussi fortes, soit que le foie en contienne d'abondantes réserves, soit qu'elles se reforment sur place sous l'effet des excitations apportées par les fibres adrénargiques elles-mêmes. Les recherches de CANNON et de ses collaborateurs ont enfin montré que chez des chiens surrénalectomisés et dont les nerfs du foie avaient été coupés, l'excitation des splanchniques libérait encore une substance sympathicomimétique pouvant stimuler la sous-maxillaire et la membrane nictitante. HERMANN et JOURDAN ont récemment apporté (1937) des faits du même ordre.

Il nous faut rappeler que les aminoacides peuvent en outre, par leur présence, retarder la destruction par oxydation des hormones sympathiques (LANZ) ou en renforcer l'action (ABDERHALDEN et GELLHORN).

Comment agissent les hormones sympathiques dont les aminoacides provoquent la sécrétion ?

Deux hypothèses sont possibles, qui peuvent expliquer les mécanismes par lesquels l'extra-chaleur se trouve libérée :

A. PREMIÈRE HYPOTHÈSE.

L'adrénaline et la sympathine intervenant dans le réchauffement réflexe comme dans la production d'extra-chaleur, agiraient de façon identique dans les deux cas ; autrement dit, les étapes du catabolisme des aminoacides seraient totalement étrangères à l'apparition de l'A. D. S. Les deux hormones augmenteraient les oxydations dans le système enzymatique de la thermorégulation, dont l'indépendance de fonctionnement d'avec les oxydations totales est établie tant par les recherches de E. LE BRETON sur la combustion de l'alcool que par celles qui ont été rapportées ici même (pages 108 à 113). Comme nous l'avons vu, les substrats dont l'oxydation est catalysée sont les lipides (triglycérides). L'absence d'effets du froid sur l'évolution de l'A. D. S. s'explique facilement. Chez nos lapins ayant reçu

la peptone de Witte et placés à -15° C, il y aurait libération d'hormones par sommation d'excitations venant de deux origines : de l'aminocacidémie d'une part, de l'excitation par le froid transmise aux centres thermorégulateurs de l'autre. Ces deux types d'excitations porteraient sur le *même* appareil nerveux, le sympathique ; elles mettraient en jeu les *mêmes* médiateurs chimiques, et c'est le *même* système enzymatique cellulaire dont la vitesse de travail serait accélérée. Si cette sommation donne finalement la même augmentation des échanges que chez l'animal à jeun placé à -15° , c'est qu'il y a modulation de l'excitation due au froid, par celle due aux aminoacides, la *compensation* se faisant calorie pour calorie.

D'autre part, puisque les aminoacides ne sont pas oxydés par le système enzymatique de la thermorégulation, la teneur du sang ou du foie en aminoacides est la même pour un même temps après l'ingestion de protides que l'animal ait été refroidi ou non. On comprend dès lors qu'en remplaçant le lapin de -15° à $+23^{\circ}$, le système sympathique n'étant plus excité que du fait de l'hyperaminoacidémie, l'extra-chaleur de l'A. D. S. ait dès ce moment la même valeur et la même évolution que chez l'animal témoin.

Cette hypothèse rend compte également de la non utilisation de l'extra-chaleur dans la phase de récupération de la contraction musculaire, puisque les réactions qui expliqueraient l'A. D. S. se passeraient dans un système totalement distinct. Elle explique encore pourquoi l'uréthane reste sans effets sur la valeur de l'action dynamique spécifique, le système de la thermorégulation n'utilisant que des oxydations du type I, II ou III de DIXON non réversibles et peu sensibles à l'action de cet anesthésique. En résumé, cette hypothèse est en accord avec tous les faits établis au chapitre VII.

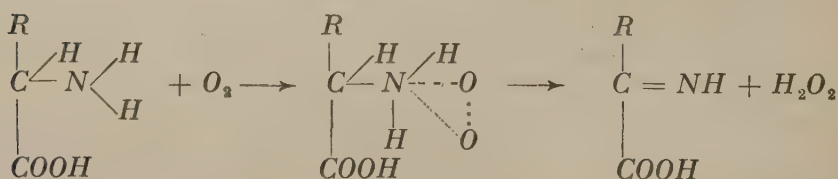
B. DEUXIÈME HYPOTHÈSE.

On peut imaginer que l'adrénaline et la sympathine agiraient non seulement comme elles le font dans le cas du réchauffement, mais en outre en *modifiant un des stades* du métabolisme des aminoacides, non dans sa vitesse, mais dans son mécanisme intime.

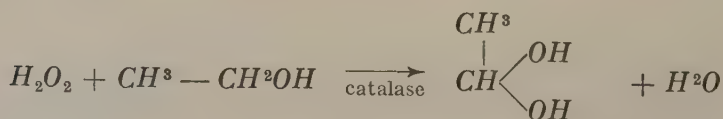
L'absence totale d'extra-chaleur après ingestion fractionnée

de protides, constatée dans certaines expériences, ou lorsque le sympathique est rendu inexcitable, s'expliquerait par le fait qu'en l'absence d'hormones sympathiques, la désamination et la formation d'urée se feraient sans intervention de la désaminase de KREBS, sans désamination oxydative (voir p. 145 et suiv.). Au contraire, la désamination s'accomplirait par cette voie en présence d'adrénaline ou de sympathine²; la réalisation de cette réaction relève, nous l'avons vu, d'un système fonctionnel spécial et comporte la production d'extra-chaleur. Comme l'ont montré KEILIN et HARTREE [82 et 82 bis], la *désamination oxydative peut entraîner une oxydation couplée secondaire*. Voici en quelques mots ce dont il s'agit : *in vitro*, la *d*-aminoacide-désaminase, contenue dans un extrait de rein, désamine la *d*-*l*-valine ou la *d*-*l*-alanine avec consommation d'une demi-molécule d'oxygène par molécule désaminée. Si on ajoute de l'alcool éthylique à la préparation, il se fait une *oxydation secondaire* de cet alcool. Cette oxydation secondaire n'a absolument rien de commun avec celle qui s'effectue en présence d'alcooldéshydrase, et d'un système enzymatique complexe analogue à ceux qui assurent la respiration élémentaire des cellules.

Le mécanisme est ici le suivant : au cours de la désamination oxydative, il se fait du peroxyde d'hydrogène selon le schéma :



puis l'iminoacide par fixation d'eau donne le cétoacide et de l'ammoniac tandis que le peroxyde d'hydrogène en présence d'alcool et de catalase donne l'hydrate d'acétaldéhyde et de l'eau. On a :



Il faut que le peroxyde d'hydrogène soit à l'état naissant et en présence de catalase qui l'active pour oxyder l'alcool en acétaldéhyde. On a donc pour une molécule d'oxygène consommée une

molécule d'acide aminé désaminée, et une molécule d'alcool oxydée.

Ces résultats de KEILIN et HARTREE semblent susceptibles d'expliquer les faits constatés par E. LE BRETON après ingestion de protides chez le lapin : à savoir, augmentation de la consommation d'alcool chez les animaux si ce corps est administré après que l'action dynamique spécifique des protides est installée (1).

Cette seconde hypothèse attribue donc à l'extra-chaleur des protides *une double origine* : 1^o augmentation de la consommation des lipides dans le système de la thermorégulation sous l'influence des hormones sympathiques ; 2^o augmentation de la part prise par la désamination oxydative dans le premier stade du métabolisme des aminoacides, entraînant l'oxydation secondaire couplée d'un métabolite qui brûle en livrant toute son énergie sous forme d'extra-chaleur. La nature de ce métabolite, en dehors de l'alcool éthylique, reste à fixer.

Cette hypothèse n'est pas simplement spéculative ; elle rend compte des faits expérimentaux concernant l'augmentation de consommation d'alcool chez le lapin ayant ingéré des protides.

* * *

La théorie explicative de l'action dynamique spécifique des protides que nous proposons demande évidemment de nouvelles vérifications dans des directions variées, le mécanisme et le lieu de l'excitation du sympathique doivent être précisés, ainsi que les modalités d'action des hormones libérées. Elle se présente dès à présent comme permettant de sortir de l'impasse à laquelle conduisait la critique des anciennes théories.

En attribuant à l'excitation du système nerveux sympathique, non pas comme on l'a fait souvent depuis ABELIN, le rôle d'un *modificateur* de l'action dynamique spécifique des protides,

(1) Dans des expériences encore inédites concernant les modalités d'oxydation de l'alcool dans l'organisme, E. LE BRETON a pu montrer que le mécanisme de KEILIN et HARTREE peut seul rendre compte des accélérations de combustion de l'éthanol dues à l'ingestion de protides, entraînant une augmentation de l'extra-chaleur de l'A. D. S. Ces recherches prouvent que ni le système de la thermorégulation, ni celui de la respiration élémentaire ne sont en cause dans cette combustion d'alcool supplémentaire.

mais celui d'*agent causal déterminant*, nous restons en accord avec tous les faits actuellement connus.

L'excitant initial, c'est l'augmentation de la teneur en aminoacides du sang ; on conçoit donc que la grandeur de l'excitation varie en fonction de la nature et de la quantité d'aminoacides introduits dans l'organisme tant que leur désamination n'est pas terminée.

D'autre part, le système orthosympathique étant responsable des augmentations d'échanges, grâce à la libération d'hormones qui sont des catalyseurs directs ou indirects mais spécifiques de certains types d'oxydation, on comprend que le degré d'excitabilité actuel de ce système commande la grandeur des manifestations de l'A. D. S.

Dès lors, toutes les expériences accumulées par les physiologistes s'expliquent, aussi bien celles où l'on trouve des extra chaleurs constantes pour des aminoacides déterminés, chez les mêmes animaux, dans un état de nutrition identique (WILHELMJ), que celles donnant des A. D. S. essentiellement variables, les protides employés étant différents et les modes d'introduction variés.



Conclusions.

Le mécanisme exact d'apparition de l'action dynamique spécifique des protides, en dépit des études faites depuis 35 ans sur ce problème par les physiologistes et les biochimistes, n'a pu être dégagé. Parmi les théories explicatives de ce phénomène, nous avons examiné celles qui se présentaient comme les plus intéressantes par les suggestions nouvelles qu'elles avaient apportées.

I. — Dans un premier temps, nous avons récusé l'hypothèse récemment reprise qui voit dans le travail rénal d'excrétion de l'urée l'origine d'une part importante de l'extra-chaleur des protides.

II. — A l'examen des explications de la genèse de l'A. D. S. fournies à ce jour nous est apparu le fait qu'elles avaient toutes conservé implicitement comme base le dogme du « glucose seul aliment utilisable pour les travaux cellulaires » jadis défendu par Max RUBNER. Nous avons réfuté cette conception périmée.

III. — Tous les théoriciens semblent avoir oublié que ce qui définit l'extra-chaleur de l'A. D. S., ce n'est ni le fait d'être due à une réaction du type « oxydatif », ni le fait de représenter un résidu calorique provenant d'un couplage d'oxydo-réduction, car de telles opérations peuvent se substituer à celles s'effectuant au niveau du métabolisme de base. Nous montrons que *ce qui définit l'extra-chaleur, c'est qu'elle provient d'oxydations insubstituables à toutes celles qui se passent à ce niveau.*

IV. — Il devenait nécessaire d'expliquer quels caractères doit présenter une oxydation pour être source d'extra-chaleur, et de définir pour cela ce qu'est le métabolisme de base, à savoir : quels types d'oxydation s'y accomplissent, quels systèmes enzymatiques différenciés en tels ou tels organes en assurent l'exécution.

V. — Nous avons examiné de ce point de vue les stades du métabolisme des protides susceptibles d'engendrer de l'extra-chaleur. Après discussion, nous avons reconnu ce caractère à la désamination oxydative des aminoacides et à la synthèse de l'urée, car elles s'accomplissent dans des systèmes enzymatiques différenciés, localisés dans le foie et le rein. L'ensemble de ces opérations rend compte, selon nous, d'une quantité d'extra-chaleur qui ne peut dépasser 4 cal./kg. par gramme d'azote. Certaines hypothèses sont proposées pour expliquer les cas où de l'urée se formant à partir d'aminoacides, l'A. D. S. est si faible qu'elle échappe aux mesures.

Nous appuyant sur nos expériences comme sur celles d'autres auteurs, nous avons éliminé le catabolisme des restes ternaires désaminés comme source d'extra-chaleur lorsqu'ils proviennent de la désamination et ne se trouvent à aucun moment en fortes concentrations au niveau des cellules. Une faible augmentation des oxydations due à une synthèse de glycogène ou de graisses n'est pas exclue.

VI. — Pour trouver une voie nouvelle pouvant mener à comprendre l'origine de l'A. D. S. des protides, nous avons étudié les *caractères physiologiques* des réactions engendrant l'extra-chaleur ; leur connaissance nous a servi de guide. Ces caractères physiologiques ont été dégagés en partie des faits connus, mais surtout des résultats expérimentaux obtenus par nos collaborateurs et nous-mêmes. Ce sont les suivants :

1° Contrairement à ce qui a lieu dans le cas des glucides et des lipides, les oxydations responsables de l'extra-chaleur des protides ne peuvent servir ni dans la contraction musculaire, ni dans la phase de récupération (RUBNER, ATKINSON et LUSK, RAPPORT).

2° L'extra-chaleur épargne — fait classique — calorie pour calorie, les oxydations relevant de la thermogenèse réflexe de réchauffement (RUBNER, LAPICQUE).

3° Nos expériences prouvent que la vitesse avec laquelle s'exécutent les réactions qui sont source d'extra-chaleur est *complètement indépendante* de la grandeur totale des échanges de l'animal, et plus particulièrement de celles qui sont spécifiquement liées à la thermorégulation. L'intensité de ces derniers peut augmenter considérablement sans modification visible de la

courbe d'évolution de l'A. D. S. (L. DONTCHEFF et G. SCHAEFFER).

Il ressort par ailleurs de nos recherches que les protides ne sont pas utilisés au cours du réchauffement, car une chute rapide de l'aminocidémie entraînerait fatalement une évolution plus rapide dans le temps des phénomènes d'A. D. S. Ces deux faits sont indépendants de toute théorie concernant l'origine de l'extra-chaueur.

Les expériences rapportées ici fournissent de nouveaux arguments en faveur de l'hypothèse, que nous soutenons et selon laquelle les hormones libérées dans le réchauffement réflexe déclenchent le fonctionnement d'un système enzymatique spécifique et indépendant. Les oxydations s'effectuant dans ce système porteraient sur les lipides.

4° L'uréthane, qui inhibe le fonctionnement des déshydrases nécessitant l'intervention de corps électroactifs — du type de celles qui interviennent dans la respiration élémentaire —, ne modifie nullement la grandeur ni la vitesse d'évolution de l'extra-chaueur des protides, si la température centrale des sujets anesthésiés est maintenue constante.

5° Si une quantité donnée de protides susceptibles de couvrir les besoins d'énergie d'un sujet durant 6 heures est ingérée en une fois, elle donne chez l'homme une courbe classique d'A. D. S., les échanges augmentant de 30 % au-dessus du métabolisme de base. Si le sujet ingère toutes les heures un sixième de cette quantité, les manifestations de l'A. D. S. peuvent parfois s'annuler complètement.

VII. — Cet ensemble de constatations expérimentales joint à notre étude critique nous a conduits à chercher l'origine de l'A. D. S. des protides ailleurs que dans tel ou tel stade déterminé du catabolisme des acides aminés. Tenant compte des publications antérieures de quelques physiologistes et principalement des recherches inédites de LIPS (1932) et des travaux de SZAKALL (1937), nous nous sommes arrêtés à l'idée que le système nerveux organo-végétatif devait avoir un rôle primordial dans le déterminisme des manifestations bioénergétiques constatées après ingestion de protides.

Les expériences faites avec nos collaborateurs sur le lapin montrent essentiellement :

a) Que le tartrate d'ergotamine cristallisé, aux doses inhibant

l'action des hormones sympathiques, empêche l'apparition des manifestations de l'A. D. S. des protides ;

b) Que la section des deux splanchniques — datant de plusieurs mois — entraîne une réduction considérable de l'A. D. S. qui tombe au tiers de sa valeur normale.

Ces recherches préliminaires démontrent que le mécanisme primordial déclanchant l'apparition d'extra-chaleur serait l'excitation du système nerveux sympathique par les aminoacides.

VIII. — L'ensemble de nos résultats expérimentaux nous conduit à admettre que cette excitation du sympathique libère dans le sang une ou plusieurs hormones (adrénaline, sympathine) responsables de l'augmentation des échanges qui suit un repas de protides. Ces hormones pourraient agir par l'un ou l'autre des processus suivants :

a) Elles agiraient simplement en augmentant les échanges dans le système de la thermorégulation comme dans le cas du réchauffement, ou d'une introduction dans l'organisme (adrénaline). Le rôle des aminoacides serait ici simplement de provoquer, par leur présence et en fonction de leur concentration dans le sang, la sécrétion des hormones. Avec le retour à une aminoacidémie normale le phénomène prendrait fin. Cette hypothèse n'est en désaccord avec aucun des faits décrits au paragraphe VI, qui indiquent les caractères physiologiques de l'extra-chaleur.

b) L'action des hormones libérées pourrait porter en outre sur un des stades du métabolisme des protides pour en modifier les mécanismes. Il n'est pas impossible que l'adrénaline favorise la désamination oxydative de KREBS aux dépens d'un autre type d'attaque des aminoacides qui serait dominant en son absence. La désamination oxydative ne peut rendre compte que d'une extra-chaleur d'environ 4 calories par gramme d'azote, mais les travaux de KEILIN et HARTREE ont mis en évidence l'existence d'un type d'oxydation secondaire, couplée avec la désamination oxydative. Cette oxydation secondaire ne peut libérer que de l'extra-chaleur car elle est insubstituable à celles qui se passent normalement au métabolisme de base. Un tel phénomène expliquerait une part de l'A. D. S. des protides dans certaines conditions.

IX. — La théorie selon laquelle le phénomène déterminant de l'A. D. S. est l'excitation des nerfs sympathiques par les aminoacides rendrait compte de tous les faits observés. La valeur de

l'extra-chaleur dépendrait à la fois de la nature et de la grandeur de l'excitant d'une part, de l'état d'excitabilité du système sympathique de l'autre. Ainsi s'expliquerait sa constance quand les mesures sont faites sur certaines espèces dans des conditions bien déterminées, son énorme variabilité si on considère l'ensemble des expériences faites par de nombreux physiologistes sur des espèces variées, avec les protides les plus divers.



ANNEXE BIOCHIMIQUE

Le sort des aminoacides dans l'organisme.

Il importe de connaître quelles réactions sont en jeu dans le métabolisme des acides aminés provenant des protéides, ou directement introduits dans l'organisme, puisque c'est à certaines d'entre elles qu'est souvent rapportée l'origine de l'action dynamique spécifique.

On peut résumer les destinées possibles des aminoacides sous la forme schématique suivante :

Les aminoacides arrivant au niveau des cellules sont :

I. Utilisés comme tels dans la synthèse des polypeptides ou protéides.

II. Subissent la transamination (transfert de NH_2 sur un cétoacide donnant un nouvel aminoacide).

III Subissent la désamination oxydative	{	Sort de	{	a) s'unit par synthèse à un cétoacide pour donner un nouvel aminoacide.
		NH_2		b) est éliminé à l'état de sel d'ammonium. c) est transformé en urée.
	{	Sort du	{	a) oxydation directe.
		reste désaminé		b) transformé en réserves, soit glucose $\rightarrow$ glycogène, soit acides gras $\rightarrow$ graisses.

I. Synthèse des Protéides aux dépens des aminoacides.

On admet depuis RUBNER que si les protéides sont résynthétisés aux dépens des aminoacides libérés par la digestion et mis en réserve, ceci ne comporte pas une apparition d'extrachaleur. Utilisant les calculs qu'il a faits à propos de la synthèse de l'urée, BORSOOK admet que le maximum du coût de la synthèse

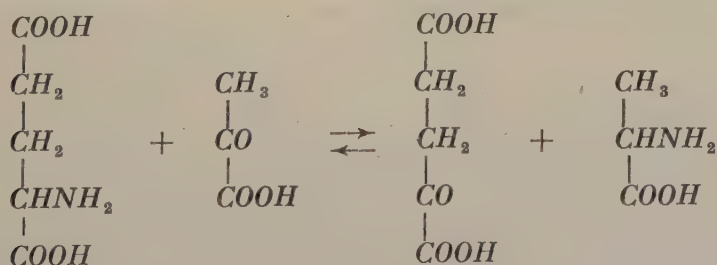
des protides serait de 4 calories kg. par gramme d'azote, et il ajoute que cette endothermie serait négligeable par rapport à l'A. D. S. totale sauf dans le cas de synthèse importante de protides. Mais nous pensons que ce chiffre de 4 calories par gramme d'azote résulte d'une erreur de rédaction : il représenterait pour une liaison peptidique — CO — NH — formée une endothermie de 56 calories kg. qui devraient, inversement, se trouver libérées lors de l'hydrolyse digestive ; or BORSOOK lui-même indique [39, p. 514] pour l'hydrolyse d'une molécule de leucyl-glycine — $\Delta F = 3970$ cal./g. et ajoute que le chiffre doit être voisin pour les protéides.

II. — Transamination.

Nous avons vu que chez les animaux supérieurs l'azote des aminoacides ingérés ou injectés en grande quantité réapparaît en partie seulement dans l'urine. Que devient le reste ? La synthèse de protéides est impossible à partir d'un seul aminoacide, mais un mécanisme récemment étudié permet de comprendre pourquoi une partie de l'azote introduit dans l'organisme peut ne pas réapparaître dans l'urine : c'est celui de la *transamination* (BRAUNSTEIN et KRITZMANN, 1937 [42]). Ce mécanisme est très actif dans les cellules vivantes.

La *transamination* consiste en un transfert intermoléculaire du radical NH_2 , appartenant à un aminoacide, sur un cétoacide qui se trouve transformé en acide aminé ; elle nécessite qu'un des deux corps engagés dans la réaction possède *deux carboxyles* : soit l'acide glutamique ou aspartique, soit le cétoacide (acide α -cétoglutarique ou acide oxalacétique). On a par exemple :

acide glutamique + ac. pyruvique $\rightleftharpoons$ ac. α -cétoglutarique + alanine



Il s'agit ici d'une réaction réversible, et on aboutit au même état d'équilibre quelles que soient les proportions des corps réagissant au départ. Le pouvoir de transamination est très élevé dans le muscle : à partir d'un mélange de glycocolle et d'acide α -cétoglutarique un gramme de muscle peut fabriquer 190 mg. d'acide glutamique par heure *in vitro*. Le foie, le cerveau, le rein, le cœur, font aussi la transamination. Ni la désamination oxydative, ni l'amination réductive ne sont des stades intermédiaires de ce processus, car si on les inhibe la transformation se fait toujours ; d'ailleurs elle s'accomplit parfaitement dans les tissus qui ne contiennent pas de désaminase. Ce système de transamination entre en compétition avec la désaminase de KREBS et l'inhibe dès qu'il y a suffisamment d'acide glutamique ou d'acide cétoglutarique dans le milieu, car la vitesse de la transamination est beaucoup plus grande.

Toute une série de cétoacides peuvent remplacer l'acide pyruvique pour jouer le rôle d'accepteurs du groupement NH_2 cédé par l'acide glutamique ou aspartique, à savoir : acides α -cétobutyrique, α -cétocaproïque, phénylpyruvique, etc. Ils donnent les acides aminés correspondants. Les auteurs ont vu d'autre part que 16 α -aminoacides étudiés peuvent céder leur groupe NH_2 à l'acide α -cétoglutarique ou à l'acide oxalacétique en présence de muscle. On a alors formation d'acides glutamique ou aspartique. BRAUNSTEIN et KRITZMANN pensent qu'il peut suffire de la présence d'un peu de cétoacide ou d'aminoacide dicarboxylé pour servir de transporteur intermédiaire de NH_2 , entre un aminoacide (monocarboxylé) donateur et un cétoacide (monocarboxylé) accepteur.

Le mécanisme de transamination explique certains faits connus, par exemple la formation d'acide succinique par le muscle à partir d'acide glutamique, sans libération de NH_3 ou d'azote aminé, vue par D. NEEDHAM et par HARRISON. Le NH_2 serait transféré sur un cétoacide présent dans le muscle, et l'acide α -cétoglutarique ultérieurement transformé en acide succinique. Ceci expliquerait aussi l'effet inhibiteur des aminoacides sur le système respiratoire de SZENT-GYORGI : acide fumarique-oxalacétique ; en présence d'aminoacide, l'acide oxalacétique serait transformé en acide aspartique par transamination, d'où inhibition de la respiration.

Parmi les 16 α -aminoacides cédant facilement leur NH_2 par transamination se trouvent l'histidine et le glycocolle, connus

pour être difficilement oxydés par la désaminase des tissus vivants. BRAUNSTEIN et KRITZMANN font remarquer que ce rôle important des acides céto- et aminodicarboxylés dans le métabolisme intermédiaire est à rapprocher de la fonction catalytique des acides décarboxylés en C^4 dans la respiration des tissus. Pour nous, cela explique qu'en présence de cétoacides provenant du métabolisme des corps ternaires, l'azote aminé introduit dans l'organisme sous forme d'un unique aminoacide puisse ne pas réapparaître dans l'urine, mais être transféré et donner naissance à plusieurs autres aminoacides générateurs de polypeptides. Ici, le mouvement d'énergie doit être insignifiant. La transamination renforcerait l'importante hypothèse de BORSOOK et KEIGHLEY (chap. II, p. 14) concernant la forme labile de stockage de l'azote.

III. — La désamination oxydative.

La désamination est le premier stade du catabolisme des α -aminoacides à chaîne droite, mono- ou dicarboxylés, et aussi de tous les autres acides aminés de la série *d*. Par contre, pour les *l*-aminoacides à noyau pyrrolique, indolique ou benzénique, la désamination n'est pas fatalement l'opération initiale ; l'attaque primitive peut porter sur d'autres groupes, ce qui explique que les antipodes optiques puissent donner des produits terminaux différents quand ils sont introduits dans l'organisme. L'historique complet de la désamination, des divers processus chimiques qui peuvent se réaliser, a souvent été fait et notamment d'une façon magistrale par O. NEUBAUER en 1928 [N.]. Nous y renvoyons pour le détail. Pour ce qui est des tissus où elle s'accomplit, des désaminases qu'ils contiennent, nous renvoyons à la revue récente de KREBS [H.].

En dehors de la désamination oxydative, nous ne signalerons comme autres mécanismes pouvant se rencontrer chez les animaux supérieurs que les 3 suivants :

1° LIEBEN et GETREUER ont montré que si on met en présence un aminoacide, un aldéhyde et un accepteur d'hydrogène, il se fait une désamination comportant la formation d'une base de SCHIFF, suivie de déshydrogénation par l'accepteur d'hydrogène.

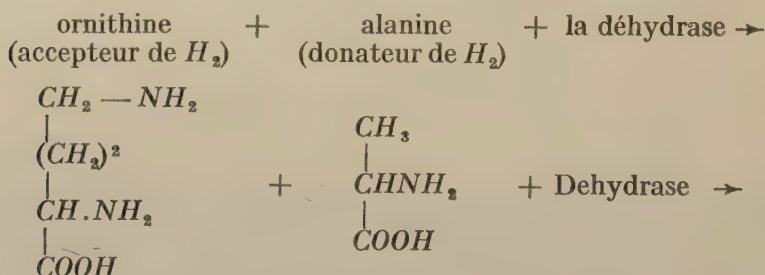
2° BERGMANN suggère qu'*in vivo* la désamination pourrait se

faire par formation et déshydrogénation subséquente de peptides simples comme les déhydropeptides dont il a fait la synthèse :

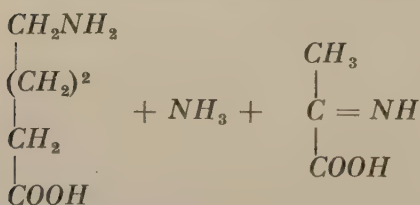


composé attaqué par un enzyme du rein et donnant : un cétoacide, un aminoacide et de l'ammoniac. Mais l'importance quantitative de ce phénomène reste à établir.

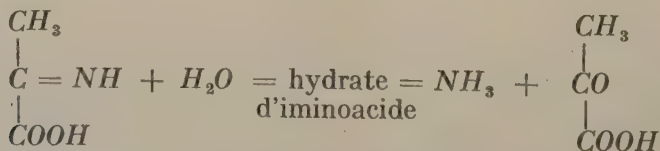
3° Nous ne signalerons également que pour mémoire la réaction de STICHLAND, rencontrée par WOODS chez les *Clostridium*, anaérobies purs, qui est une réaction couplée d'oxydo-réduction entre 2 aminoacides et 1 molécule d'eau (réaction analogue à la réaction de CANIZZARO) ; on a par exemple :



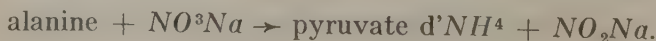
acide α -aminovalériannique + NH_3 + iminoacide de l'alanine



puis enfin :

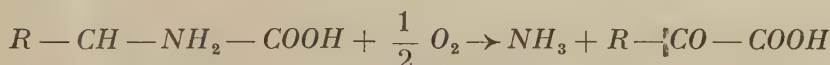


AUBEL et EGAMI [19] ont montré que cette bactérie anaérobie peut en présence de nitrates effectuer la désamination oxydative

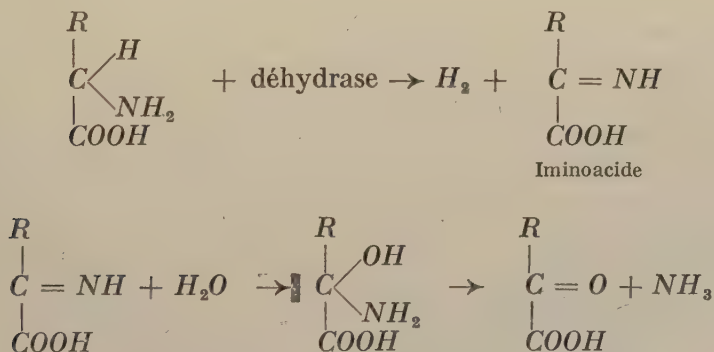


Nous nous arrêterons plus longtemps sur les faits concernant la désamination oxydative.

La désamination oxydative. — C'est le mécanisme que nous invoquons constamment dans l'A. D. S. Depuis 1909, il est classique de considérer avec NEUBAUER la désamination oxydative primaire comme le moyen d'attaque le plus général des acides aminés par les tissus des animaux supérieurs. Nous avons vu les exceptions que comporte cette règle pour certains *l*-aminoacides où soit le raccourcissement de la chaîne carbonée par décarboxylation, soit l'ouverture du noyau peuvent précéder la désamination. La réaction exothermique s'écrit :



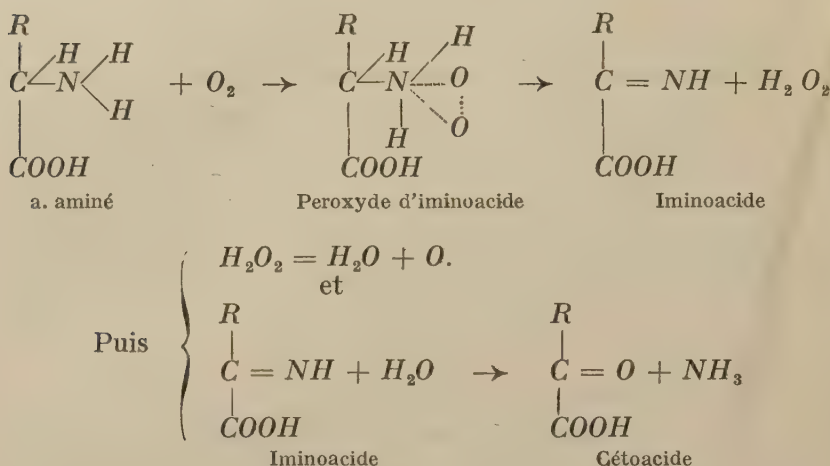
On a donc une formation de cétoacide et d'ammoniac. Dans le détail il y aurait pour KNOOP formation intermédiaire d'un iminoacide dont la forme hydratée donnerait, en raison de son instabilité, de l'ammoniac et un cétoacide :



La formation facile d'iminoacide *in vitro* a été montrée par WIELAND, par action du charbon actif sur les aminoacides (mais il y a décarboxylation). GOLDSCHMIDT et BEUSCHEL pensent avoir mis en évidence la présence d'iminoacides au cours de l'oxydation des acides aminés dans l'organisme, mais leur instabilité rend difficile d'en démontrer la formation transitoire.

Au cours de leurs recherches sur les aminoacides méthylés, KEILIN et HARTREE ont montré qu'au cours de la désamination il y aurait formation simultanée d'iminoacide et d'eau oxygénée, ce qui conduit à admettre la formation préalable d'un peroxyde

d'acide aminé, formation également admise par BERGELL et BOLZ :



Ce schéma présente l'intérêt suivant :

Si le passage par l'iminoacide est suggestif, parce que la désamination se trouve assimilée à une déshydrogénation comme la plupart des oxydations (la désaminase mobilisant l'hydrogène de la fonction amine) le schéma de BERGELL expliquerait pourquoi ici un accepteur d'hydrogène susceptible de remplacer l'oxygène libre n'a pu être trouvé, quelle que soit sa place dans l'échelle des potentiels d'oxydo-réduction.

Quels que soient les stades intermédiaires invoqués au cours de la désamination oxydative, elle se solde toujours du point de vue thermochimique par une diminution d'énergie libre qui d'après BORSOOK et HUFMANN, serait de $-\Delta F = -56.000$ calories, g. par groupe NH_2 libéré, soit $\frac{56}{14} = 4$ calories kg. par gramme d'azote.

Les lieux de la désamination. — En étudiant les causes de l'A. D. S. on voit qu'il est d'un intérêt capital pour le physiologiste de savoir en quels lieux de l'organisme se fait la désamination. Cette étude a été abordée par plusieurs méthodes : technique des circulations artificielles, soit sous sa forme classique, soit au moyen de préparations cardio-pulmonaires du type STARLING-VERNEY ; méthode d'angiostomie sur le vivant de LONDON ; méthode des coupes de WARBURG.

La bibliographie de cette question a été faite dans de nombreux

travaux récents. De l'ensemble des recherches exécutées par ces trois techniques ressort la conclusion que *la désamination se fait surtout dans le foie et les reins et qu'elle est faible dans les muscles*.

A la suite des recherches de BOLLMANN, MANN et MAGATH, puis de WILHELMJ, BOLLMANN et MANN sur le chien hépatectomisé, on a admis, durant quelques années, que seul le foie pouvait désaminer. En 1929, BORNSTEIN, BORNSTEIN et ROESE arrivèrent par la technique des circulations artificielles aux mêmes conclusions. Mais en 1930 BORNSTEIN et BUDELMANN [28] montrèrent que le rein désamine au moins aussi vite que le foie. Ce fait fut confirmé par AUBEL en 1933 [17, 18] ; selon cet auteur la rate, le muscle, le poumon et le pancréas ne désaminent pas. Plus récemment, en 1937, OBERDISSE et ECKARDT [133], utilisant la préparation « réno-cardio-pulmonaire » pour circulation artificielle de STARLING-VERNEY, ont revu la puissante action désaminante du rein. On peut dire que tous les auteurs sont d'accord dans l'ensemble pour n'accorder au muscle qu'un faible pouvoir désaminant, mis en évidence sur le muscle de pigeon et de grenouille dès 1930 par NEEDHAM et confirmé par CLARK, GADDIE et STEWART (1931, 1935).

La méthode des coupes de WARBURG appliquée à l'étude du pouvoir désaminant des tissus a conduit à des résultats qui concordent parfaitement avec ceux des techniques ci-dessus ; mais ici l'analyse est plus précise et les enseignements qu'on en tire sont plus clairs. Dès 1928, REINWEIN vit que les coupes de foie consommaient plus d'oxygène en présence d'acides aminés, phénomène revu par Bruno KISCH en 1931 avec le tissu rénal. Ces auteurs conclurent à l'existence d'une désamination active ; mais la formation d'ammoniac n'étant pas suivie, un effet excitant direct de l'acide aminé sur la respiration cellulaire n'était pas exclu.

Dès 1932 parurent les recherches de A. KREBS [91 à 95] qui suivit la désamination par la disparition de l'azote aminé accompagnée de production d'ammoniac. Dans une série de publications, poursuivies de 1932 à 1936, il apporta une série de faits intéressants et nets, confirmés dans leurs grandes lignes par BORSOOK et JEFFREYS [38], KISCH [85 à 88], NEBER [126-127], etc.

Résumons brièvement les apports de KREBS ; la corticale rénale et le foie sont les deux tissus dont le pouvoir désaminant est le plus élevé chez les animaux supérieurs ; le muscle n'a

qu'une faible activité, les autres organes sont dépourvus de désaminase. Pour lui, la désamination par l'intestin vue par les auteurs comme BORSOOK et JEFFREYS est imputable aux bactéries (opinion déjà émise par TERROINE et LAURESCO en 1935). Dans toute la série animale, le foie et le rein désaminent tous les *d*- et *l*-aminoacides. Le rein est cinq fois plus actif que le foie vis-à-vis de la *d*-alanine, et 10 à 20 fois plus vis-à-vis de l'ornithine, de la lysine, de l'acide aspartique. Il n'y a pas de parallélisme entre la quantité d'ammoniac formé et la quantité d'oxygène consommé lorsque les conditions expérimentales permettent la transformation ultérieure des cétoacides (oxydation ou synthèse de réserves) ; mais si on empêche toute transformation ultérieure par As_2O_3 , le rapport $\frac{NH_3}{O_2} = \frac{2}{1}$ et le rapport $\frac{NH_3}{\text{cétoacide}} = \frac{2}{2}$. Il ne faut pas oublier comme causes d'erreurs possibles signalées par KREBS lui-même la réaction suivante : glutamine $\rightarrow NH_3$ + acide glutamique, se faisant sous l'influence de la glutaminase et la formation d'autre part d'asparagine.

Enzymes qui assurent la désamination : les désaminases. — Il y aurait d'après KREBS [H.] deux systèmes enzymatiques catalysant la désamination oxydative des aminoacides :

a) Un enzyme séparable des cellules qui le contiennent et gardant son activité lorsqu'on détruit les structures pour l'isoler, c'est la *d*-aminodésaminase, ferment dont les préparations desséchées sont stables et qui n'est inhibé ni par KCN, ni par l'alcool octylique. Ce ferment n'agit que sur les isomères optiques des acides aminés naturels, étrangers à l'organisme, et notamment sur les *d*-monocarboxy-monoaminés.

b) Un second enzyme inséparable des structures cellulaires, détruit par le broyage des tissus, et qui est inhibé comme la respiration elle-même par KCN, l'alcool octylique et le dessèchement : c'est la *l*-aminodésaminase, qui attaque les acides aminés naturels.

Ces deux systèmes enzymatiques ont pour KREBS quelque chose de commun, et le *d*-enzyme pourrait n'être qu'un des constituants du *l*-système. Cette opinion a été confirmée par BERNHEIM et BERNHEIM.

KREBS a montré que les coupes de rein désaminent 10 à 20 fois

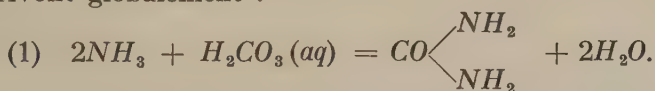
plus vite les *d*-aminoacides étrangers à l'organisme que les *l*-aminoacides. Les recherches de B. KISCH (*loc. cit*) sont en accord avec celles de KREBS, la seule exception est l'isoleucine dont les formes *l*- et *d.l* sont plus rapidement désaminées que la forme *d*. Il faut noter qu'il n'y a pas toujours parallélisme entre la vitesse de désamination et l'augmentation de la respiration des coupes.

D'autre part, ABDERHALDEN et TETZNER [1] trouvent que chez le rat par exemple, si on donne les aminoacides racémiques, seule la forme *d* passe dans l'urine.

Sur plusieurs points, ces recherches montrent avec quelle réserve il faut, en cette matière, homologuer les résultats obtenus *in vivo* et *in vitro*.

IV. — Sort de l'ammoniac provenant de la désamination ; synthèse de l'urée.

La formation d'urée chez les mammifères semble être exclusivement dévolue au foie. L'ammoniac provenant de la désamination rénale des aminoacides peut être éliminé comme tel par le rein (POLONOWSKI [133 bis], KREBS [93]), mais il peut également être transformé en urée dans le foie comme celui qui prend naissance dans cet organe lui-même. Les réactions qui se passent s'écrivent globalement :



$$\Delta H = - 6.600 \text{ calories (exothermique)}$$



$$(2) \quad \Delta H = + 11.700 \text{ calories (endothermique)}$$

Mais si l'on prend en considération les énergies libres — ΔF , les ions et les molécules non dissociées étant en équilibre, on voit que — ΔF est identique pour les équations chimiques (1) et (2) et on a pour les conditions réalisées dans le plasma : — $\Delta F = + 14.300$ calories. On a augmentation de l'énergie libre, donc cette réaction n'est pas spontanée.

Mécanisme chimique invoqué par A. KREBS pour la synthèse de l'urée. — Il ressort des recherches déjà classiques de KREBS et

de synthèse de l'urée est spécifiquement accélérée par l'ornithine ; fait confirmé par BORSOOK et KEIGHLEY [34], NEBER [126], utilisant la même technique, et par LONDON sur l'animal (angiostomie). D'après KREBS [*H.*], la synthèse se ferait par les stades suivants :

- 1° ornithine + $CO_2 \rightarrow$ acide δ -carbamino-ornithine ;
- 2° acide δ -carbamino-ornithine + $NH_3 \rightarrow$ citrulline ;
- 3° citrulline + $NH_3 \rightarrow$ arginine ;
- 4° arginine + $H^2O \xrightarrow{\text{(arginase)}}$ ornithine + urée ;

soit au total



Le premier stade a été invoqué par suite de l'accélération de la synthèse d'urée en présence de tampon : carbonate + CO_2 .

En dehors de la désamination oxydative, l'ammoniac intervenant dans la synthèse d'urée pourrait provenir de l'ouverture du noyau imidazol de l'histidine en présence d'histidase.

Phénomènes respiratoires qui accompagnent la synthèse de l'urée. — Si cette synthèse est endothermique, l'énergie nécessaire doit être fournie par d'autres réactions. On pourrait s'attendre à un couplage avec la respiration ; mais d'après KREBS la formation d'urée aux dépens de NH_3 en présence d'ornithine ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation de la respiration, celle-ci dépend du *pH* du milieu. Sur ce point, l'opinion de KREBS diffère de celle de BORSOOK et JEFFREYS [38]. Le premier auteur fait remarquer à juste titre que l'adjonction d'ammoniac aux coupes de foie provoque d'autres synthèses que celle d'urée, synthèses qui rendraient compte de l'augmentation de consommation d'oxygène par les coupes, observée pour certaines concentrations en ions *H*.

L'expérience de KREBS que nous rapportons ci-dessous, faite dans des conditions où la synthèse de l'urée est très grande, montre qu'il n'y a aucun parallélisme *obligatoire* entre grandeur de la synthèse et grandeur de la respiration comme le pense BORSOOK.

TABLEAU VI de KREBS (93, p. 256).
Formation d'urée et consommation d'oxygène.

		Q O ₂	Q urée
Solution d'ammoniac à 18 mg. p. 100	N° 1 en présence de 200 mg. % de <i>d-l</i> lactate	— 22,2	3,19
	N° 2 en présence de 200 mg. % de <i>d-l</i> lactate		
	et 15 mg. % d'ornithine..	— 20,8	11,83

Notons cependant que d'après KREBS la synthèse de l'urée ne peut se faire qu'en aérobiose. Si le milieu est anaérobie, le foie devient le siège d'une grande glycolyse et la formation d'urée s'arrête.

Ferments concourant à la synthèse de l'urée. — La formation de la δ -carbamino-ornithine observée comme premier stade de cette synthèse ne semble pas être une réaction enzymatique ; au contraire, la formation de citrulline et d'arginine est en rapport avec l'activité de systèmes fermentaires liés à la structure cellulaire, par suite impossible à isoler. Quant à l'arginase, les modalités d'action de cet enzyme sont aujourd'hui bien connues grâce aux recherches d'EDLBACHER et de ses élèves. Pour reproduire la synthèse de l'urée *in vitro*, non seulement les coupes de tissu hépatique doivent être intactes, mais encore une oxydation simultanée de glucose, acide lactique ou pyruvique semble nécessaire, sans qu'il soit possible actuellement d'affirmer que cette oxydation est la réaction fournissant l'énergie nécessaire à la synthèse de l'urée.

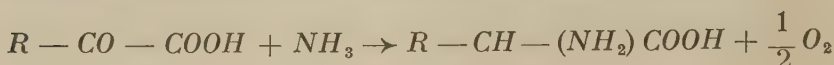
V. — Sort des résidus ternaires provenant de la désamination des aminoacides.

1. — SYNTHÈSE DES AMINOACIDES.

A propos de cette synthèse il faut souligner ici la place toute particulière tenue par l'acide pyruvique.

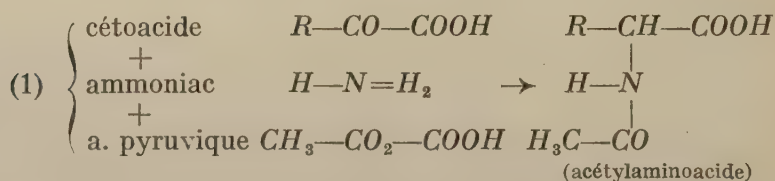
EMBDEN avait vu, par des expériences de perfusion, qu'à partir du pyruvate d'ammoniac le foie pouvait faire d'importantes quantités d'acides aminés. Avec la technique de WARBURG ce phénomène a été revu par KREBS et par NEBER ; KREBS a mon-

tré que cette synthèse n'avait pas lieu si on utilisait un autre acide-cétone que l'acide pyruvique. Ces constatations renforcent l'idée ancienne de KNOOP, qui attribuait à l'acide pyruvique un rôle essentiel dans la synthèse des aminoacides. Ce composé se condense avec l'ammoniac et un autre acide cétonique en donnant comme produit intermédiaire un acétylaminoacide (corps mis en évidence dans l'urine et dans les tissus). Cette réaction serait également en accord avec le fait que la synthèse des aminoacides n'exige pas la présence d'oxygène, ce qui serait le cas si l'on avait affaire à une réaction de réduction du type :

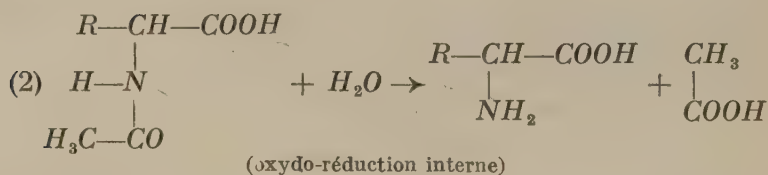


exigeant un couplage d'oxydo-réduction.

La réaction serait donc la suivante :



et ensuite :



Il faut noter que plusieurs aminoacides peuvent être considérés comme dérivant de l'alanine par substitution d'un radical plus ou moins complexe à un des atomes d'hydrogène du carbone en β (OH = sérine ; SH = cystine ; C_6H_5 = phénylalanine ; noyau de l'imidazol : histidine, etc.). Etant donné ce que nous avons dit page 45, il va de soi que la transamination est un mécanisme adapté à la synthèse des aminoacides.

2. — TRANSFORMATION DES RESTES TERNAIRES EN GLUCOSE ; CAS DES AMINOACIDES GLUCOGÉNÉTIQUES.

Glycocolle. — Il est considéré comme glucogénétique, mais quelques doutes ont été jetés récemment sur cette notion clas-

sique (REID [137]). WILSON et LEWIS [169], dans 36 expériences faites chez le rat, n'ont pas vu d'augmentation du glycogène hépatique après administration de ce composé.

Alanine. — C'est le prototype des aminoacides glucogénétiques, toujours pris comme exemple pour illustrer la théorie de la remontée des restes ternaires au glucose. Sa désamination donne en effet l'acide pyruvique, facilement réduit en acide lactique et glucose.

Sérine. — La sérine est glucogénétique par la voie : acide oxypyruvique $\rightarrow$ aldéhyde glycolique $\rightarrow$ glucose.

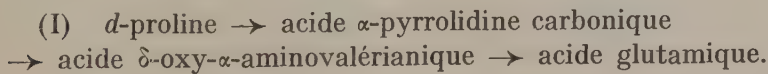
Cystine. — Après perte du sulfhydrile, le passage se ferait peut-être par la sérine. La réduction préalable en cystéine n'est pas un stade inéluctable du catabolisme (BRAND).

Quant à la *Méthionine* on a admis qu'elle pouvait être déméthylée pour fournir l'homocystéine, puis la cystéine, et l'on retomberait sur la série des réactions invoquées à propos de la cystine.

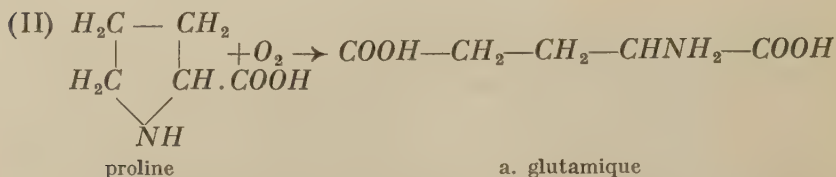
Acide glutamique. — Cet aminoacide est glucogénétique par trois de ses atomes de carbone. L'acide α -cétoglutarique provenant de la désamination est successivement transformé en acides succinique, fumarique, malique, oxalacétique, pyruvique, lactique, ce dernier donnant du glucose. D'après MALHERBE, les coupes de cerveau n'attaqueraient après désamination que l'acide *l* (+) glutamique, pour donner l'acide α -ceto-glutarique. Tant que l'organisation cellulaire est conservée et que les coupes sont en bon état, l'acide *d*-glutamique n'est pas désaminé. KREBS (1935) admet que l'acide glutamique pourrait donner la glutamine par fixation de NH_3 , réaction réversible due à la glutaminase. Les tissus actifs de ce point de vue seraient : la substance grise, la rétine, le rein. L'énergie nécessaire à la réalisation de ces synthèses serait peut-être empruntée à la glycolyse.

Acide aspartique. — Cet aminoacide serait glucogénétique par 3 de ses atomes de carbone. Pour RINGER et LUSK on passerait par les acides malique et β -lactique, pour MEYER et NEUBERG par les acides ceto-succinique, pyruvique et pour NEUBAUER par les acides oxalacétique et pyruvique.

Proline. — NEUBAUER [N.] donne pour le passage au glucose de la *d*-proline :



NEBER [127] admet que la *l*-proline subirait comme premier stade d'oxydation l'ouverture du noyau :



Ses expériences sur l'attaque de la proline par les coupes de tissu lui ont permis de caractériser la réaction (II) par le dosage de l'acide glutamique, la formation de ce composé étant plus rapide que sa désamination ultérieure. KREBS est en accord sur ces points avec NEBER ; le passage par l'acide glutamique peut être prouvé par l'accumulation d'acide α -cétoglutarique et d'ammoniac si on empoisonne le milieu par As_2O_3 . D'autre part, l'oxydation de la proline en acide glutamique est également prouvée par la formation de glutamine si dans le milieu il y a des sels d'ammonium (rein + proline + sels d' NH_4 = glutamine) ; donc, selon les conditions de milieu, l'acide glutamique sera désaminé ou amidé.

Hydroxyproline. — Pour NEUBAUER cet aminoacide serait glucogénétique : le passage à l'acide malique se ferait par l'acide oxypyrrolidine-carbonique et l'acide oxyglutarique ; le passage par l'acide glutamique serait également démontré, pour KREBS, par le fait qu'en présence de sels de NH_4 cet acide peut donner de la glutamine.

Arginine. — Le passage au glucose se ferait, selon NEUBAUER, par la voie suivante :

arginine $\rightarrow$ ornithine $\rightarrow$ acide aminobutyrique $\rightarrow$ ac. succinique

l'ornithine venant de l'action de l'arginase hépatique. EDLBACHER et ses élèves ont montré que l'extrait de foie décomposait totalement la *d*-arginine ou la *d*-*l*-arginine en : urée + ornithine, et la *l*-arginine également si la concentration en enzyme était grande. L'ornithine est oxydée à son tour en acide α -aminobutyrique avec formation d'ammoniac, puis d'urée.

Il resterait, pour être complet, à examiner les aminoacides glucogénétiques dont l'oxydation comporte un passage par l'acide propionique ; celui-ci donnerait du glucose en passant par l'acide lactique. Selon NEUBAUER, appartiendraient à ce type : valine, norleucine, acide α -aminobutyrique.

3. — TRANSFORMATION DES RESTES TERNAIRES EN ACIDES GRAS : GROUPE DES AMINOACIDES CÉTOPLASTIQUES.

Les constituants de ce groupe donnent peu ou pas de glucose.

Leucine ; isoleucine. — Ils sont tous deux rapidement transformés en corps cétoniques après ingestion. On a d'abord la désamination oxydative donnant un acide cétone ($R.CO.COOH$) qui par décarboxylation fournit l'aldéhyde correspondant. Cet aldéhyde est hydraté, la déshydrogénation de l'hydrate mène à l'acide gras ($R - COOH$) ayant un atome de carbone de moins. On aurait :

(1) *leucine* $\rightarrow$ ac. cétio-isocaproïque $\rightarrow$ ac. isovalérianique
 $\rightarrow$ ac. oxy-isovalérianique $\rightarrow$ corps cétoniques.

(2) *isoleucine* $\rightarrow$ a. méthylbutyrique $\rightarrow$ ac. butyrique $\rightarrow$ corps cétoniques
 $\rightarrow$ ac. propionique $\rightarrow$ glucose.

Tyrosine et Phénylalanine. — On admet classiquement le passage de la phénylalanine à la tyrosine par oxydation d'un CH du noyau. Par désamination la tyrosine donnerait l'acide para-oxyphénylpyruvique, pour aboutir, après un certain nombre de passages mal connus, aux corps cétoniques et principalement à l'acide oxybutyrique. On sait que d'importantes quantités d'acide phénylpyruvique sont éliminées par l'urine dans « l'imbecillitas phenylpyruvica » de FÖLLING, et que dans l'alcaptonurie l'acide homogentisique est rejeté par la même voie. Des travaux récents ont confirmé ces vues anciennes. La formation d'acide muconique à partir de l'acide homogentisique ne serait pas exclue (EMBDEN, EDSON, MÈDES).

Le sort de la phénylalanine se résumerait ainsi :

oxydation par les voies indiquées
ou

Phénylalanine $\rightarrow$ tyrosine $\rightarrow$ tyramine $\rightarrow$ adrénaline
(dans le foie)
 $\rightarrow$ acide phénylpyruvique
(dans le rein)

Dans le cas de formation d'acide phénylpyruvique, la désamination se ferait avant l'oxydation du noyau ; puis l'acide phényl-

pyruvique donnerait l'acide phénacéturique par α -oxydation. On n'aurait donc pas, dans le cas du rein, oxydation du noyau *avant* l'oxydation de la chaîne latérale. Il y aurait accord sur ces faits entre les études concernant l'animal vivant (CHAMBERS et LEWIS) et les résultats obtenus sur les coupes de foie ou de rein (KREBS, 1933).

Lysine. — Le métabolisme intermédiaire de cet aminoacide est mal connu. NEUBAUER invoque les passages suivants :

lysine $\rightarrow$ acide α -cété ϵ -aminocaproïque $\rightarrow$ δ -aminovalérianique $\rightarrow$

acide glutarique (par désamination), dont le sort est connu.

Histidine. — DAKIN soutenait qu'il était impossible de dire si ce composé donnait des sucres ou des corps cétoniques. Il faudrait, d'après les recherches récentes, faire état de 3 voies possibles de transformation :

- 1° désamination et oxydation de la chaîne droite donnant l'acide imidazolpyruvique, lequel serait totalement oxydé ;
- 2° ouverture directe du noyau dans le foie sous l'action de l'histidase (EDLBACHER et NEBER), puis oxydation ;
- 3° décarboxylation primaire. Dans ce cas l'histidine donnerait de l'histamine détruite rapidement dans les tissus (BLOCH et PINOSCHE).

Tryptophane. — La combustion totale du tryptophane donnerait de l'urée, de l'eau, de l'acide carbonique, sans formation intermédiaire de glucose ni de corps acétoniques. Une partie du tryptophane ingéré chez le lapin et le chien donnerait de l'acide urocanique ou γ -hydroxy-quinoléine- α carbonique. Selon KOTAKE et MASAYAMA l'attaque du tryptophane se ferait selon trois modes :

- 1° par désamination de la chaîne latérale comme premier stade ;
- 2° par ouverture primaire du noyau pyrrolique ; c'est ce qui a lieu dans la formation de l'acide urocanique. Il ne s'agirait pas ici d'un processus normal du métabolisme, mais d'un procédé de « désintoxication » quand on donne aux animaux en expérience *trop de tryptophane* ;
- 3° enfin on pourrait avoir l'attaque primaire du noyau benzénique.

Cas des hydroxyaminoacides. — Ces acides aminés « indispensables » ont été, comme on le sait, découverts par MEYER et ROSE. L'acide α -amino β -hydroxy γ -butyrique est oxydé selon un mode particulier : la β -oxydation s'exerce *avant* la désamination, c'est-à-dire que l'on obtient un β -cét- α -aminoacide. Ces composés sont fort intéressants, leur potentiel d'oxydo-réduction étant plus négatif que celui de l'acide ascorbique, ce qui pourrait leur donner un rôle très important dans les processus d'oxydo-réduction du métabolisme intermédiaire.



BIBLIOGRAPHIE

(Pour la bibliographie complète avant 1932, voir la Revue de AUBEL et SCHAEFFER (B)).

REVUES GÉNÉRALES.

- A. AUBEL (E.). — Sur l'action dynamique spécifique. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1924, 1, 31-46.
- B. AUBEL et SCHAEFFER. — L'action dynamique spécifique des protides. Rapport de la 6^e réunion de l'Association des Physiologistes. Lille, mai 1932. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1932, 8, 262-327.
- C. BORSOOK (H.). — The specific dynamic action of proteins and aminoacids in animals. *Biol. Rev.*, 1936, 11, 147-180.
- D. BRODY et PROCTER. — Influence of the plane of nutrition on the utilization of feedingstuffs. Review of literature, and graphic analyses of published data on the net-energy and specific dynamic-action problems. *University of Missouri. Agricultural experimental station. Research Bulletin*, April 1933, 193, 48 pages.
- E. GEELMUYDEN. — Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe und ihre Beziehungen zum Grundumsatz beim Diabetes Mellitus. *Erg. d. Physiol.*, 1925, 24, 1.
- F. GRAFE. — Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr. *Oppenheimer's Handb. Biochem.*, 2^e édit., 1926, 6, 609-641.
- G. GRAFE. — Über Wesen und Ursachen der S. D. W. der Nahrungsmittel. *Klin. Woch.*, 1934, 8, 793-796.
- H. KREBS. — Metabolism of aminoacids and related substances. *Annual Rev. of Bioch.*, 1936, 5, 247.
- I. LOMBROSO (U.). — Sull' azione dinamico specifica (A. D. S.) degli alimenti. Rivista sintetica. *Quaderni d. Nutrizione*, 1935, 2, 414-439.
- J. LOMBROSO (U.). — Sull azione dinamico specifica degli alimenti. Rivista critica. *Rassegna di Clin. Terap. et Sc. aff.*, 1932, 1 (févr. 1933).
- K. LUCK (J. M.). — The calorigenic action of aminoacids. *Annual. Rev. of Bioch.*, 1932, 1, 307-318.
- L. LUSK (Gr.). — Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. *Erg. d. Physiol.*, 1931, 33, 103-136.
- M. LUSK (Gr.). — The specific dynamic action. *J. of Nutr.*, 1930-1931, 3, 519-530.
- N. NEUBAUER (O.). — Intermediärer Eiweissstoffwechsel. *Handb. d. normal. Physiol. (Bethe)*, 1928, 5, 671.
- O. POLONOWSKI (M.). — Le métabolisme de l'ammoniaque chez les Verté-

- brés. *Rapport de la 8^e réunion de l'Association des Physiologistes* Nancy, 1934. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1934, 10, 731-827.
- P. RUBNER (M.). — Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. *Deuticke (Wien-Leipzig)*, 1902, 1 vol.
- Q. RUBNER (M.). — Isodynamie und spezifisch-dynamische Wirkung der Nährstoffe. *Handb. d. normal. Physiol. (Bethe)*, 1928, 5, 139.
- R. TERROINE et BONNET. — Le mécanisme de l'action dynamique spécifique. Réflexions sur les observations de M. AUBEL et défense de notre doctrine. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1929, 5, 268-294.
- S. WILHELMJ. — The specific dynamic action of food. *Physiol. Rev.*, 1935, 15, 102.

ARTICLES ORIGINAUX.

1. ABDERHALDEN et TETZNER. — Verhalten racemischer Aminosäuren im tierischen Organismus. *Z. f. physiol. Chem.*, 1935, 232, 79-86.
2. ABELIN (J.). — Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. VI. Vegetatives Nervensystem und S. D. W. *B. Z.*, 1923, 137, 273-299.
3. ABELIN (J.) et KOBORI. — Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. VI. S. D. W. und Kohlehydratumsatz. *B. Z.*, 1927, 186, 1-28.
4. ABRAMSON et EGGLETON. — The utilization of intravenous sodium *r*-lactate. I. Excretion by kidneys and intestine. *J. of Biol. Chem.*, 1927, 75, 745-753.
5. ABRAMSON et EGGLETON. — The utilization of intravenous sodium *r*-lactate. II. Changes in acid-base equilibrium as evidence of utilization. *J. of Biol. Chem.*, 1927, 75, 753-761.
6. ABRAMSON, EGGLETON (G.) et EGGLETON (Ph.). — The utilization of intravenous sodium *r*-lactate. III. Glycogen synthesis by the liver. Blood sugar. Oxygen consumption. *J. of Biol. Chem.*, 1927, 75, 763-778.
7. ADDIS, POO, LEW. — The quantities of protein lost by various organs and tissues of the body during a fast. *J. of Biol. Chem.*, 1936, 115, 111.
8. ANDERSON (R. J.) et LUSK (Gr.). — The interrelation between diet and body condition, and the energy production during mechanical work. *J. of Biol. Chem.*, 1917, 32, 421-445.
9. ASHER-NAKAYAMA. — Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Der Einfluss der doppelseitigen Durchschneidung des Nervus splanchnicus auf den respiratorischen Umsatz des Hundes. *B. Z.*, 1925, 156, 381.
10. ASZODI (Z.) et PELYI (J.). — I. Über die S. D. W. von Eiweiss. *B. Z.*, 1934, 270, 389-418.
- 10 bis. ASZODI (Z.) et PELYI (J.). — II. Über die S. D. W. der Fette. *B. Z.*, 1934, 270, 419-443.
11. ASZODI et PELYI. — Tierische Kalorimetrie. Über die S. D. W. der Kohlenhydrate. *B. Z.*, 1936, 283, 393-414.
12. AUBEL et WURMSER. — Sur l'utilisation de l'énergie libérée par les oxydations. *C. R. Ac. Sc.*, 1924, 179, 848.

13. AUBEL (E.). — Sur l'énergétique du métabolisme intermédiaire. *Bull. Soc. Hyg. Alim.*, 1924, **12**, 257-273 et 416-422.
14. AUBEL (E.). — Sur l'action dynamique spécifique. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1927, **3**, 121-126.
15. AUBEL (E.). — Sur l'action dynamique spécifique de l'alanine. C. R. Association des Physiologistes, dans *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1928, **4**, 672-676.
- 15 bis. AUBEL (E.), GAYET (R.), KHOUVINE (Y.). — Disparition de l'acide lactique libéré au cours du travail musculaire chez les animaux hépatectomisés. C. R. Association des Physiologistes, dans *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1931, **7**, 302-309.
16. AUBEL (E.). — Über die spezifisch-dynamische Wirkung des Alanins. *B. Z.*, 1930, **225**, 81-93.
17. AUBEL (E.). — Sur la désamination de l'alanine dans le foie. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1933, **9**, 929-932.
18. AUBEL (E.). — Sur la désamination de l'alanine. *C. R. Soc. biol.*, 1933, **113**, 37.
19. AUBEL (E.) et EGAMI (F.). — Production anaérobie d'acide pyruvique aux dépens de l'alanine. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **119**, 1243.
20. BERGMANN. — Synthesen und Enzymversuche im Eiweissgebiet. *Klin. Woch.*, 1932, **38**, 1569.
21. BERGMANN et SCHLEICH. — Über die enzymatische Spaltung dehydrierter Peptide. Auffindung einer dehydridipeptidase. *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **205**, 65-75.
22. BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (M. L.). — The oxydation of proline and oxyproline by liver. *J. of Biol. Chem.*, 1932, **96**, 325-330.
23. BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (M. L.). — The oxydation of tyrosin and phenylalanine by the livers and kidneys of certain animals. *J. of Biol. Chem.*, 1934, **107**, 275-282.
24. BLASCHE (Ch.). — Über den Aufbau und Abbau der Aminosäuren. *B. Z.*, 1933, **257**, 14-21.
25. BONOT (A.) et CAHN (Th.). — Constitution et évolution de la molécule des protides. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1928, **4**, 781-821.
26. BONNET (R.). — Grandeur de l'A. D. S. en fonction de la température extérieure chez les poikilothermes. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1926, **2**, 192-214 (voir aussi TERROINE et BONNET).
27. BORNSTEIN (A.). — Über die Rolle von Leber und Darm bei der Desaminierung der Aminosäuren. *B. Z.*, 1929, **214**, 374-381.
28. BORNSTEIN et BUDELMANN. — Über Ammoniakkbildung in der Niere. *B. Z.*, 1930, **218**, 64-72.
29. BORNSTEIN et ROESE. — Über Ammoniakkbildung aus Aminosäuren. *B. Z.*, 1929, **212**, 127-136.
30. BORNSTEIN. — Die Zersetzung von Eiweiss und Aminosäuren der Nahrung gemessen an Ammoniak des Blutes. *B. Z.*, 1929, **212**, 137-148.
31. BORSOOK et WINEGARDEN. — a) The work of the Kidney in the production of urine. b) The energy cost of the excretion of urine. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 1931, **17**, 3-12 et 13-28.
32. BORSOOK et WINEGARDEN. — On the specific dynamic action of protein. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 1931, **17**, 75-91.

33. BORSOOK et KEIGHLEY. — The energy of urea synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 1933, 19, 626-631.
34. BORSOOK et KEIGHLEY. — The energy of urea synthesis. The effect of varying hydrogen concentration with different metabolites. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 1933, 19, 720-725, d'après *Rona's Berichte*, 76, 5/6, 468.
35. BORSOOK et KEIGHLEY. — A theory of protein metabolism in man. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 1934, 20, 179-183.
36. BORSOOK (H.). — The correlation between excess calories and excess urinary nitrogen in the specific dynamic action of protein in animals. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.*, 1935, 21, 492-498.
37. BORSOOK (H.). — Reversible and reversed enzymatic reactions. *Erg. d. Enzymforschung*, 1933, 4, 1-41.
38. BORSOOK et JEFFREYS. — Nitrogen metabolism of the isolated tissues of the rat. *J. of Biol. Chem.*, 1935, 10, 495-509.
39. BORSOOK et KEIGHLEY. — The continuing metabolism of nitrogen in animals. *Proc. Roy. Soc. (B.)*, 1935, 118, 488-520.
40. BRANDT, REHBERG et BLEM. — Weitere Untersuchungen über das Harnstoffdepot der Niere (mit Beschreibung einer Mikromethode zur Harnstoffbestimmung mittels Xanthidrol). *Pflüger's Archiv*, 1932, 230, 697-704.
41. BRANDT, REHBERG et BLEM. — Über das Harnstoffdepot der Froschniere und seine Bedeutung für den Exkretions-mechanismus. *Pflüger's Archiv*, 1932, 230, 689-696.
42. BRAUNSTEIN et KRITZMANN. — Formation and breakdown of aminoacids by intermolecular transfer of the aminogroup. *Nature*, 1937, 140, 503.
43. BRUTT et KNIPPING. — Die Gasstoffwechseluntersuchung in der chirurgischen Klinik. *Erg. d. Chirurgie*, 1928, 21, 67 pages.
44. BUTTS, DUNN, HALLMAN. — Studies in aminoacid metabolism. I. Fate of glycine, *D*-1-alanine, *D*-alanine, in the normal animal. *J. of Biol. Chem.*, 1935-1936, 114, 263-274.
45. CANZANELLI et RAPPORT. — The comparative effects upon metabolism of intravenously injected tyrosine, di-iodotyrosine and thyroxine. *Amer. J. of Physiol.*, 1933, 103, 279-287.
46. CATALDO. — Influence de l'acétate d'ammonium sur le métabolisme des pigeons. *Boll. d. Soc. ital. d. Biol. sper.*, 1932, 7, 770-773.
47. CHAIKOFF (I. L.). — Observations on the ketone-body excretion, the dextrose to nitrogen ratios and the glycogen content of liver and muscles of fasted, depancreatized dogs. *J. of Biol. Chem.*, 1927, 74, 203-218.
48. CHANDLER et LEWIS. — Comparative studies of the metabolism of aminoacids. V. Oxydation of phenylalanine and phenyl-pyruvic acid in the organism of rabbit. *J. of Biol. Chem.*, 1932, 96, 619-636.
49. CHOLOPOFF. — Herkunft und Verteilung des Blutammoniums nach Untersuchung an angiotomierten Hunden. *Pflügers Arch.*, 1928, 218, 670-676.
50. CORDIER et MAGNE. — Sur le métabolisme des Hydrates de Carbone au cours du travail musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 899-902.

51. CORDIER, MAGNE, MAYER. — Sur le sort de l'acide lactique introduit dans l'organisme et son influence sur le métabolisme gazeux. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1931, 7, 759-771.
52. CORI. — Rate of resorption of glycine and d-1-alanine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1926, 24, 125.
53. CRAMER (W.). — Fever, heat regulation, climate and the thyroid-adrenal apparatus. London, 1928.
54. DAVIES et Van WINCKLE. — The effect of insulin and epinephrin on the aminoacid content of the blood of adrenalectomized rabbits. *J. of Biol. Chem.*, 1934, 104, 207-215.
55. DAWBARN (M.) et LE BRETON (E.). — Influence de l'uréthane sur les échanges totaux et la vitesse d'oxydation de l'alcool chez les petits mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127 (séance du 8 avril).
56. DIECKHOFF. — Perspiratio insensibilis und S. D. W. *Z. f. Kl. Med.*, 1932, 120, 1-15.
57. DOCK (W.). — The relative increase in metabolism of the liver and other tissues during protein metabolism in the rat. *Amer. J. of Physiol.*, 1934, 97, 117-123.
58. DOCK (W.). — The rate of oxygen utilization by rat kidneys at different rates of urea excretion. *Amer. J. of Physiol.*, 1933, 106, 745-749.
59. DOMBROVSKI. — Régimes permanents de concentration dans un courant de convection et son application à la physiologie. *C. R. Ac. Sc.*, 1925, 180, 1869.
60. DOMBROVSKI. — Régime de concentrations établi par la diffusion latérale dans un courant de convection. *C. R. Ac. Sc.*, 1925, 180, 1581.
61. DONTCHEFF (L.) et KAYSER (Ch.). — Valeur du Quotient respiratoire chez la grenouille et la tortue à jeûn à 20°, 10° et 5°. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1453.
62. DONTCHEFF (L.) et KAYSER (Ch.). — Variations du Q. R. de la grenouille et de la tortue en fonction de changements brusques de la température du milieu. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1456 (voir aussi *C. R. Soc. Biol.*, 193 , 123, 815 et 124, 364).
63. EATON, CORDILL et GOUAUX. — Is the work of the kidney due to the excretion of urea a factor in the S. D. A. ? *J. of Nutr.*, 1933, 10, 429-436.
64. EDERER et WALLERSTEIN. — Die S. D. W. und das vegetative Nervensystem. *B. Z.*, 1928, 206, 334.
65. EDSON (N. L.). — Ketogenesis, Antiketogenesis. I. The influence of ammonium chloride on ketonebody-formation in liver. *Biochem. J.*, 1935, 29, 2082-2094.
66. EDSON (N. L.). — Ketogenesis, Antiketogenesis. II. Ketogenesis from aminoacids. *Biochem. J.*, 1935, 29, 2498-2505.
67. FORBES, KRISS et MILLER. — The energy metabolism of the albino rat in relation to the plane of nutrition. *J. of Nutr.*, 1934, 8, 534-552.
68. FURTH (O.) et ENGEL (P.). — Über die Assimilierbarkeit und Toxizität racemischer Milchsäure. *B. Z.*, 1930, 229, 381-396.
69. GERBER, NIELSEN et CORLEY. — The differential metabolism of the aminoacids. *J. of Biol. Chem.*, 1933, 100, XLIX.

70. GRAFE (E.). — Beiträge zur Kenntnis der Ursachen der S. D. W. der Eiweisskörper. *Arch. f. Klin. Med.*, 1916, 118, 1-51.
71. GREENBERG (L. D.) et SCHMIDT (C.). — On the fate of 1-pyrrolidone carboxylic acid in the dog and rat. *University of California Publications in Physiol.*, 1936, 8, 10, 129-134.
72. GOLLWITZER, MEIER et SIMONSON (E.). — Über die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Milchsäurebeseitigung nach körperlicher Arbeit. *Amer. J. of Physiol.*, 1929, 90, 362-363.
73. HARRISON. — The deshydrogenases of animal tissues. *Erg. d. Enzymforschung*, 1935, 4, 297-332.
74. HAYMAN et SCHMIDT. — The gaseous metabolism of the dogs kidney. *Amer. J. of Physiol.*, 1928, 83, 503-512.
75. JACKSON et JACKSON. — The metabolism of tryptophan. III. The availability of kynurenine in supplementing a diet deficient in tryptophan. *J. of Biol. Chem.*, 1932, 96, 697-702.
76. JACQUOT (R.). — Biochimie et bioénergétique du « Sterigmatocystis Nigra ». *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1937, XIII, 1-64; 209-238.
77. JAHN (D.). — Untersuchungen über die Ursachen der spezifischdynamischen Wirkung des Eiweiss. *Verh. d. deutsch. Ges. inn. Med.*, 1928, p. 103-106.
78. JOHNSTON et LEWIS. — Metabolism of aminoacids. Changes in non protein nitrogenous constituents of the blood following administration of aminoacids. *J. of Biol. Chem.*, 1928, 78, 67-82.
79. JOHNSON, CARLSON et JOHNSON (A.). — Studies on the physiological action of glycerol on the animal organism. *Amer. J. of Physiol.*, 1933, 103, 517-534.
80. KAYSER (Ch.). — Les lipides assurent préférentiellement la thermogénèse de réchauffement chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 701-704.
81. KAYSER (Ch.) et DELL (P.). — Signification des variations du Quotient respiratoire en fonction de la température du milieu chez le hamster éveillé. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 698-700.
- 82 et 82 bis. KEILIN et HARTREE. — Uricase. Aminoacidoxidase and xanthine oxydase. *Proc. Royal Soc. Serie B*, 1936, 119, 114-140. Coupled oxydation of Alcohol. *Ibid.*, p. 141-159.
83. KIECH et LUCK. — The relative rates of aminoacid disappearance and urea formation. *J. of Biol. Chem.*, 1934, 94, 433-449.
84. KING et RAPPORT. — The fate of intravenously injected tyrosin. *Amer. J. of Physiol.*, 1933, 103, 288-297.
85. KISCH (Bruno). — Beeinflussung der Gewebsatmung durch Aminosäuren. I. Glykokoll und Alanin. *B. Z.*, 1934, 238, 351-363.
86. KISCH (Bruno). — Oxydative Desaminierung der Aminosäuren durch Methylglyoxal. *B. Z.*, 1933, 257, 334-336.
87. KISCH (Bruno). — Beeinflussung des Gewebsstoffwechsels durch optisch aktive Aminosäuren. *B. Z.*, 1935, 280, 41-54.
88. KISCH (Bruno). — Atemwerte frischer Säugetiergewebe. *B. Z.*, 1935, 280, 55-57.
89. KOCHER. — The total metabolism of the king snake with special refe-

- rence to the S. D. A. of food. *J. of Biol. Chem.*, 1932, **97**, LXXI-LXXII.
90. KREBS (H. A.) et HENSELEIT (K.). — Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Z. f. Physiol. Chem.*, 1933, **210**, 33-66.
 91. KREBS (H. A.). — Untersuchungen über den Stoffwechsel der Aminosäuren im Tierkörper. *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, **217**, 191-227.
 92. KREBS (H. A.). — Weitere Untersuchungen über den Abbau der Aminosäuren im Tierkörper. *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, **218**, 157-159.
 93. KREBS (H. A.). — Urea formation in the animal body. *Erg. d. Enzymforschung*, 1934, **3**, 247-264.
 94. KREBS (H. A.). — Metabolism of aminoacids. III. Deamination of aminoacids. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1620-1644.
 95. KREBS (H. A.). — Metabolism of aminoacids. The synthesis of glutamine from glutamic acid and NH^3 , and enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1951-1969.
 96. KRISZAT et MILLER. — The derivation of factors for computing the gaseous exchange and the heat production in the metabolism of casein by the albino rat. *J. of Nutr.*, 1934, **8**, 669-674.
 97. KRISZAT et FERRARI. — Untersuchungen über den Stoffwechsel des Maulwurfs. *Z. f. vergleich. Physiol.*, 1933, **19**, 162-169.
 98. Von KÜTHY (A.). — Resorption, Blut NH^3N , und spezifischdynamische Wirkung nach Fleischnahrung. *Pflüger's Arch.*, 1930, **225**, 567-571.
 99. LACQUET, DE NAYER et BOUCKAERT. — Influence de l'insuline sur le métabolisme des acides aminés. *Arch. Inter. Pharmacodynamie*, 1934, **47**, 318-348.
 100. LAPICQUE (L.). — Compte rendu du 1^{er} Congrès d'Hygiène alimentaire. Paris, octobre 1906.
 101. LAPICQUE (L.). — Théorie des substitutions alimentaires isodynamiques et valeur nutritive des aliments. *Revue scientifique*, 12 juin 1909.
 102. LAWSON (M. S.). — The carbohydrate metabolism of the kidney. *Bioch. J.*, 1936, **30**, 1996-2003.
 103. LE BRETON (E.). — Conditions à réaliser pour la détermination du métabolisme basal chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 397 et 399.
 - 103 bis. LE BRETON (E.), NICLOUX (M.) et SCHAEFFER (G.). — Coefficient d'éthyloxydation et métabolisme de base chez quelques espèces homéothermes. *C. R. Ac. des Sciences*, 1935 ; **200**, 1133.
 104. LE BRETON (E.). — Signification physiologique de l'oxydation de l'alcool dans l'organisme. *Ann. Physiol. Physico-chim. Biol.*, 1936, **12**, 169-205 ; 302-368 ; 369-456 ; 805-858.
 105. LE BRETON (E.). — *Ibid.* *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 17-43 (voir aussi G. SCHAEFFER et E. LE BRETON et M. DAWBARN et E. LE BRETON).
 106. LEWIS (H. G.) et MURRAY-LUCK. — The calorogenic action of glycine. *J. of Biol. Chem.*, 1933, **103**, 221-233.
 107. LOMBROSO (U.). — Sulla tossicità dell alanina somministrata per os et per iniezione nei colombi. *Boll. d. Soc. ital. d. Biol. sper.*, 1933, **8**, 3.
 108. LONDON, DUBINSKY, WASSILEWSKAYA et PORCHOROWA. — Der Ort

- der Desaminierung der Aminosäuren nach Versuchen an angiotomierten Hunden. *Z. f. physiol. Chem.*, 1934, 227, 223.
109. LONDON, ALEXANDRY et NEDSWEDSKY. — Die Frage der Beteiligung des Ornithins, des Citrullins und des Arginins am normalen Prozess der Harnstoffbildung in der Leber unter Anwendung der Angiostomie. *Z. f. physiol. Chem.*, 1934, 227, 233.
110. LUBLIN. — Über den Einfluss der Nierenarbeit auf den Gaswechsel des Menschen. *Z. f. klin. Med.*, 1928, 109, 371.
111. LUCK (J. Murray) et TRILOK (Nath. Seth.). — The relation between the metabolism and the specific dynamic action of aminoacids. *Biochem. J.*, 1925, 19, 366-376.
112. LUCK (J. M.). — The metabolism of aminoacids. *J. of Biol. Chem.*, 1928, 77, 13-25.
113. LUCK (J. M.), WIECH et SPECKER. — The catabolism of aminoacids. *Amer. J. of Physiol.*, 1929, 90, 436.
114. LUCK (J. M.) et AMSDEN (M. R.). — Stimulation of endogenous protein metabolism by aminoacids. *J. of biol. Chem.*, 1931, 92, LXV.
115. LUCK (J. M.) et LEWIS (H. G.). — The calorigenic action of glutamic acid. *J. of Biol. Chem.*, 1934, 105, LV.
116. LUCK (J. M.) et MOISE. — The effect of insulin and adrenaline on the aminoacid content of blood. *Bioch. J.*, 1934, 27, 1648-1654.
117. LUCK (J. M.). — Liver proteins. I. The question of protein storage. *J. of Biol. Chem.*, 1936, 115, 491.
118. LUNDSGAARD (E.). — Über die Ursache der S. D. W. der Nahrung. *Skand. Arch. Physiol.*, 1931, 62, 223-242 et 243-281.
119. MANSFELD et HORN. — Über die sogenannte spezifische dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. V. Die Wirkung von Nahrungsstoffen auf den Stoffwechsel der isolierten Lunge. *B. Z.*, 1931, 234, 257-273.
120. MARTIN, FIELD et HALL. — Metabolism following anoxemia. I. Oxygen consumption and blood lactates after experimentally induced exercise. *Amer. J. of Physiol.*, 1929, 88, 407-419.
121. MASAI, MABUCHI, FUKIWAKE. — Beiträge zur Kenntnis der S. D. W. von Aminosäuren. I. Über den Einfluss von Glucose auf die S. D. W. des Glykokolls. *B. Z.*, 1936, 283, 159-168 et 169-179.
122. MAYER et SCHAEFFER. — Variations de la teneur en lipoides et activité physiologique des tissus. Cas de la régulation thermique. *J. Physiol. Pathol. génér.*, 1914, 16, 345-359.
123. MEYER (Fritz). — Die spezifisch-dynamische Wirkung des Fleisches beim mit Schilddrüse behandelten Tier. *B. Z.*, 1929, 208, 128-150.
- 123 bis. MEYER (Fritz). — Über die vermehrte Produktion spezifisch-dynamischer Wärme im Anschluss an muskuläre Höchstleistungen (nach Versuchen am Hunde). *Arb. Physiol.*, 1930, 2, 372-386.
124. MOLLIARD (M.). — Recherches calorimétriques sur l'utilisation de l'énergie respiratoire au cours du développement d'une culture de *Sterigmatocystis nigra*. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 87, 219.
125. MURLIN (John R.), BURTON (Alan) et BARROWS (W. M.). — The specific dynamic action of butter fat and of superimposed sugar. *J. of Nutr.*, 1936, 12, 615-644.

126. NEBER (M.). — Über die oxydative Desaminierung von Aminosäuren. *Z. f. physiol. Chem.*, 1936, **240**, 59-70.
127. NEBER (M.). — Über den Abbau von Prolin im Tierkörper. *Z. f. physiol. Chem.*, 1936, **240**, 70-77.
128. NEEDHAM (J.) et LEHMANN (Hermann). — Glucolysis without phosphorylation in the chick embryo. *Nature*, 1937, **139**, 368-369.
129. NEUBERG et KOBEL (M.). — Quantitative Untersuchungen über den Abbau von Aminosäuren und Aminopurinen durch Methylglyoxal und verwandte Substanzen. *B. Z.*, 1927, **188**, 197.
- 129 bis. NICLOUX (M.). — (Voir E. LE BRETON, M. NICLOUX et G. SCHAEFFER.)
130. NORD (F.), DEUEL (H. J.). — The specific dynamic action of glycine given orally and intravenously to normal and to adrenalectomized dogs. *J. of biol. Chem.*, 1928, **80**, 115-124.
131. NOYONS. — Discussion du rapport de E. AUBEL et G. SCHAEFFER sur l'A. D. S. des protides. *Ass. des Physiol. de langue française*, 6^e réunion, 1932, dans *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, **8**, 327-28.
132. NOTHAAS. — Über S. D. W. und hypophyse (Rattenversuche). *Pflüger's Arch.*, 1929, **221**, 763-767.
133. OBERDISSE et ECKARDT. — Spezifisch-dynamische Eiweisswirkung und Ammoniakproduktion nach Untersuchungen an der isolierten Niere. *Arch. f. exp. Path. und Pharmakol.*, 1937, **184**, 109.
134. RAJZMAN (M^{lle}). — Action dynamique spécifique et activité rénale. *Arch. internat. Physiol.*, 1936, **43**, 423-448.
135. RAPPORT (D.). — The nature of the foodstuffs oxidized to provide energy in muscular exercise. III. The utilization of the « waste heat » of metabolism in muscular exercise. *Amer. J. of Physiol.*, 1929, **91**, 238-253.
136. RAPPORT (D.). — The interconversion of the major foodstuffs. *Physiol. Rev.*, 1930, **10**, 349-372.
137. REID. — Formation of glycogen in the liver of anaesthetized cats with notes on specific dynamic action. *J. of Physiol.*, 1936, **87**, 113-120.
138. RHOADS (C. P.). — A method for explantation of the kidney. *Amer. J. of Physiol.*, 1934, **109**, 324-328.
139. RHOADS, ALVING, HILLER et VAN SLYKE. — The functional effect of explanting one kidney and removing the other. *Amer. J. of Physiol.*, 1934, **109**, 329-335.
140. RIEGEL (C.). — The rate of disappearance of sodium lactate injected intravenously and its effect upon sugar and inorganic phosphate of the blood. *J. of Biol. Chem.*, 1927, **74**, 135-148.
141. RING (G. C.). — The specific dynamic action of protein in pancreatic diabetes. *Amer. J. of Physiol.*, 1936, **115**, 419-423.
142. RUBNER (M.). — Über Kompensation und Summation von funktionellen Leistungen des Körpers. *Sitzungsber. d. Königl. preuss. Akad. d. Wissenschaften*, 1910, **1**, 316-324.
143. SCHAEFFER (G.) et DONTCHEFF (L.). — Evolution de l'extra-chaleur de l'A. D. S. des protides chez le lapin à la neutralité thermique et à basse température. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127** (séance du 11 mars).

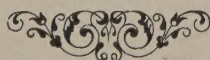
144. SCHAEFFER (G.) et DONTCHEFF (L.). — Les protides ne sont pas utilisées comme aliment dans la thermogénèse réflexe de réchauffement. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127 (séance du 11 mars).
145. SCHAEFFER (G.). — L'action dynamique spécifique des protides a son origine dans l'excitation du système nerveux sympathique par les aminoacides. *C. R. Acad. des Sciences*, 1938, 206, 614.
146. SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.). — Utilisation totale de la chaleur de combustion de l'alcool éthylique par l'homéotherme à la neutralité thermique. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, 1066.
147. SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.). — Recherches sur l'action dynamique spécifique des protides chez le lapin. I. Action dynamique spécifique de la peptone. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 854.
- 147 bis. SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.). — Idem. II. Action dynamique spécifique des acides aminés glycocolle, *d*-alanine, *d*-1-alanine. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 858.
148. SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.). — Action de la thyroxine sur la valeur du métabolisme de base du lapin adulte. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 445 et 448.
149. SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.). — L'action dynamique spécifique de la peptone n'est pas modifiée par l'anesthésie à l'uréthane chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127 (séance du 8 avril).
150. SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.). — Différenciation physiologique et biochimique des divers systèmes d'oxydation chez l'homéotherme. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127 (séance du 13 mai).
151. SCHAEFFER (G.) et POLAK (A.). — Parallélisme entre l'augmentation des oxydations au niveau du métabolisme basal et la chute de la lipémie après injection d'adrénaline chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127 (séance du 11 mars).
152. SCHULER (W.) et REINDEL (W.). — Harnsäuresynthese im Vogelorganismus. I. Die Harnsäuresynthese im Organismus der Taube. *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, 221, 209-231.
II. Die Harnsäuresynthese im Organismus der Henne und der Gans. *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, 221, 232-240.
153. SCHWARTZ (A.). — De l'élimination de l'urée chez les Batraciens. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 1552.
154. STEKOL (J. A.) et SCHMIDT (L. A.). — The fate of *d*-1-methionine, glycine, *d*-glutamic acid and 1-pyrrolidone-carboxylic acid in the dog. *Univers. of California publications in Physiol.*, 1933, 8, 4, 31-42.
155. STRANG (J. M.) et Mc CLUGAGE. — The specific dynamic action of food in abnormal states of nutrition. *Amer. J. of Med. Sc.*, 1931, 1-32.
156. STRIECK. — Untersuchungen über den Gesamtstoffwechsel und die S. D. Eiweisswirkung bei nephrektomierten Hunden. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1928, 136, 349-359.
157. SZAKALL (Dortmund). — Über die S. D. W. intravenos-eingeführter Aminosäuren. XIV^e Congrès physiol. Rome. *B. Z.*, 1934, 269, 196.
158. SZAKALL. — Desaminierung und spezifisch-dynamische Wirkung. *B. Z.*, 1937, 293, 122-137.
159. TAKANE. — Über Atmung und Kohlehydratumsatz, tierische Gewe-

- beatmung und Kohlehydratumsatz in Leber und Muskel des Warmblüters. *B. Z.*, 1926, 171, 403-420.
160. TERROINE, TRAUTMANN, BONNET, JACQUOT. — Energie de croissance. III. Rendements énergétiques comparés dans le développement des moisissures, etc. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1925, 7, 351-379.
161. TERROINE et BONNET. — Le mécanisme de l'action dynamique spécifique. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1926, 2, 488-508.
162. TERROINE et BONNET. — Utilisation par l'organisme de l'énergie libérée par les oxydations et le problème de la valeur alimentaire de l'alcool. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1929, 10, 1223-1253.
163. TERROINE et BONNET. — L'énergie de croissance. Le rendement énergétique dans le développement du *Sterigmatocystis nigra* sur diverses substances ternaires. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1930, 12, 10-19.
164. TERROINE, BONNET et ZAGAMI. — Le mécanisme de l'A. D. S. de l'alanine ; rôle des acides pyruvique et lactique. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1931, 13, 326-342.
165. TERROINE et FIRDMAN. — L'allure du rejet des substances excrémentielles dans le catabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1937, 19, 258-291.
166. VAN SLYKE, RHOADS, HILLER et ALVING. — Relationships between urea excretion, renal blood flow, renal oxygen consumption and diuresis. The mechanism of urea excretion. *Amer. J. of Physiol.*, 1934, 109, 336-374.
167. WILHELMJ (Ch. M.). — A comparative study of the specific dynamic action of the aminoacids, alanine and glycine. *J. of Nutr.*, 1934, 7, 4, 431-443.
168. WILSON et LEWIS. — Comparative studies on the metabolism of aminoacids. II. Rate of absorption of aminoacids from the gastro-intestinal tract of the white rat. *J. of Biol. Chem.*, 1929, 84, 511.
169. WILSON et LEWIS. — Comparative studies on the metabolism of aminoacids. III. The formation of glycogen after oral administration of aminoacids to white rats. *J. of Biol. Chem.*, 1930, 85, 559-569.
170. WURMSER (R.). — L'énergétique et la biochimie. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1923, 5, 506-527.
171. WURMSER (R.). — Oxydations et réductions. *Presses Universitaires. Paris*, 1930, 1 vol.
172. WURMSER (R.). — L'électroactivité dans la chimie des cellules. *Hermann, édit. Paris*, 1935, 1 vol.
173. WURMSER (R.). — Les potentiels d'oxydoréduction des systèmes organiques. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1937, 5^e série, 4, 1942-1962.
174. ZAGAMI. — Le sort des chaînes ternaires autres que celles à trois atomes de carbone. *Ann. Physiol. Physico-chim. biol.*, 1930, 6, 365-379.
175. ZAGAMI. — Le métabolisme intermédiaire des glucides ; la dioxycétone et le glycérol exercent-ils une A. D. S. ? Rôle des acides ternaires dans l'A. D. S. des acides aminés. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1931, 13, 343-353 et 354-366.



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	III
CHAPITRE I. — L'action dynamique spécifique des protides. Théorie de RUBNER. Position du problème du point de vue expérimental.	1
CHAPITRE II. — Retentissement sur le calcul de l'A. D. S. de la rétention et de l'élimination de l'azote ingéré. Toxicité de certains aminoacides	9
CHAPITRE III. — Le travail rénal explique-t-il une partie de l'A. D. S. des protides ? Rendement du travail rénal et mécanismes de la sécrétion uréique	21
CHAPITRE IV. — Théories proposées pour expliquer l'A. D. S. des protides. Examen critique de leurs bases expérimentales	36
CHAPITRE V. — Le glucose n'est pas « l'aliment préférentiel » au sens de RUBNER. Types biochimiques et physiologiques d'oxydations s'effectuant au métabolisme basal	62
CHAPITRE VI. — Etapes du métabolisme des protides susceptibles de libérer de l'extra-chaleur	77
CHAPITRE VII. — Recherches expérimentales concernant les caractères physiologiques de l'extra-chaleur de l'A. D. S. des protides.	90
CHAPITRE VIII. — L'origine de l'action dynamique spécifique des protides est une excitation du système nerveux sympathique...	122
CONCLUSIONS	137
ANNEXE BIOCHIMIQUE : Sort des aminoacides dans l'organisme	142
BIBLIOGRAPHIE	160



DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Le Métabolisme du Nerf.

Vu et approuvé

Paris, le 28 mars 1938,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

